

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1936

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Denise BOURGEOIS (née PROCHE-BRUSSEL)

Née le 5 novembre 1906, à Paris

LES NÉPHRITES AURIQUES
DES TUBERCULEUX

Président : M. LAIGNEL-LAVASTINE, Professeur

PARIS

G. DOIN & C^{ie}, ÉDITEURS

8, PLACE DE L'ODÉON, 8

1936

876

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1936

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Denise BOURGEOIS (née PROCHE-BRUSSEL)

Née le 5 novembre 1906, à Paris

LES NÉPHRITES AURIQUES
DES TUBERCULEUX

Président : M. LAIGNEL-LAVASTINE, Professeur

PARIS

G. DOIN & C^{ie}, ÉDITEURS

8, PLACE DE L'ODÉON, 8

1936

DOYEN.. G. ROUSSY

I. — PROFESSEURS

MM.

Anatomie	ROUVIÈRE.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	DESGREZ.
Bactériologie	R DEBRÉ.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	BAUDOUIN.
Pathologie chirurgicale	CHEVASSU.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	HARVIER.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LAIGNEL-LAVASTINE.
Pathologie expérimentale et comparée	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	Maurice VILLARET.
Clinique médicale	LOEPER.
	CARNOT.
	CLERC.
	Marcel LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBoullet.
Clinique des maladies des enfants	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
	CUNÉO.
Clinique chirurgicale	GOSSET.
	GRÉGOIRE.
	LENORMANT.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	MARION.
	BRINDEAU.
Clinique d'accouchements	COUVELAIRE.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique	MOCQUOT.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGENT.
Clinique de la tuberculose	BEZANÇON.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	MATHIEU.
	HOVELACQUE.
Professeurs sans chaire	MULON.
	OLIVIER.
	VERNE.

II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

BÉNARD (H.) .. Pathologie médicale.
 BERNARD (E.). Pathologie médicale.
 BOULIN Pathologie médicale.
 BULLIARD Histologie.
 CATHALA Pathologie médicale.
 CHEVALLIER .. Pathologie médicale.
 DOGNON Physique.
 FEY Urologie.
 GALLIARD Parasitologie.
 GASTINEL Bactériologie.
 DE GAUDART D'ALLAINES.. Pathologie
 chirurgicale.
 GAYET Physiologie.
 GIROUD Histologie.
 HAGUENAU ... Pathologie médicale.
 HALPHEN Oto-rhino-laryngologie.
 HAZARD Pharmacologie.
 HUGUENIN Anatomie pathologique.
 JOANNON Hygiène.
 LABBÉ (Henri).. Chimie biologique.
 LACOMME Obstétrique.

MM.

LANTUÉJOUL .. Obstétrique.
 LAROCHE (G.).. Pathologie médicale.
 LEMAIRE Pathologie expérimentale.
 LEVEUF Pathologie chirurgicale.
 M^{lle} J. LÉVY.... Pharmacologie.
 LÉVY-VALENSI. Neurologie et Psychiatrie.
 MOREAU Pathologie médicale.
 MOULONGUET.. Pathologie chirurgicale.
 MOUQUIN Pathologie médicale.
 OBERLING Anatomie pathologique.
 PETIT-DUTAILLIS. Pathologie chirurgicale.
 PIEDELIEVRE .. Médecine légale.
 PORTES Obstétrique.
 RICHEL Physiologie.
 SANNIE Chimie biologique.
 SÈNEQUE Pathologie chirurgicale.
 TROISIÈRE Pathologie expérimentale.
 TURPIN Pathologie médicale.
 VIGNES Obstétrique.
 WILMOTH Pathologie chirurgicale
 Justin BESANÇON. Hydrologie.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.

ALGLAVE Pathologie chirurgicale.
 BUSQUET Pharmacologie.
 CHAILLEY-BERT.. Physiologie.

MM.

LEROUX Anatomie pathologique
 NEVEU-LEMAIRE. Parasitologie.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

MM.
 ABRAMI.
 ALAJOUANINE.
 AUBERTIN.
 BRULÉ.
 CHABROL.
 CHIRAY.
 DONZELOT.
 DUVOIR.
 LIAN.
 VALLERY-RADOT
 (Pasteur).
 SÉZARY.

Clinique médicale.

MM.
 BASSET.
 BROCO.
 CADENAT.
 GATELLIER.
 HEITZ-BOYER.
 MOURE.
 QUÉNU.
 SCHWARTZ.
 VELTER.

Clinique chirurgicale.

MM.
 ECALLE.
 GUÉNIOT.
 LE LORIER.
 LÉVY-SOLAL.
 METZGER.

Clinique obstétricale.



V. — CHARGES DE COURS

MM.	
CHAILLEY-BERT, agrégé ...	Éducation physique
LEDOUX-LEBARD	Radiologie clinique.
WEIL-HALLÉ	Puériculture.
N... ..	Stomatologie.

Par délibération en date du 9 décembre 1793, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A M. LE PROFESSEUR ALEXANDRE DESGREZ

Membre de l'Institut

En témoignage de profonde affection.

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

M. LE PROFESSEUR LAIGNEL-LAVASTINE

Professeur d'Histoire de la Médecine et de la Chirurgie
Médecin de la Pitié.

Je le remercie de l'honneur qu'il me fait en acceptant de présider cette thèse et je le prie de trouver ici l'expression de ma vive et très respectueuse sympathie.

A MES MAÎTRES DES HÔPITAUX DE PARIS

Stage :

1926-1927. M. LE PROFESSEUR DELBET
M. LE PROFESSEUR WIDAL (*in memoriam*)

Externat :

1929. M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ LEVEUF
1930. M. LE PROFESSEUR GUILLAIN
1931. M. LE PROFESSEUR ACHARD
1932. M. LE DOCTEUR RIBADEAU-DUMAS

*Avec l'expression de mon respectueux et très
fidèle souvenir.*

1933. M. LE PROFESSEUR LÉON BERNARD (*in memoriam*)

AU DOCTEUR PAUL DESCOMPS

Médecin-Chef de l'hôpital Foch

AU DOCTEUR HENRI REDON

Chirurgien des Hôpitaux

AU DOCTEUR AUBRY

Oto-rhino-laryngologiste des Hôpitaux

AU PROFESSEUR AGRÉGÉ JUSTIN BESANÇON

Médecin des Hôpitaux

AU DOCTEUR POIX

AU DOCTEUR BARON

AU DOCTEUR THOYER

Qui m'ont initiée à la phthiologie.

A MES COLLÈGUES ET CAMARADES
DE L'HOPITAL-SANATORIUM DE BRÉVANNES

LES NÉPHRITES AURIQUES DES TUBERCULEUX

CHAPITRE PREMIER

HISTORIQUE

L'étude des accidents provoqués par les sels d'or est contemporaine des premiers essais de chrysothérapie. Il fallait que les promoteurs de cette thérapeutique lui reconnaissent de grands avantages pour que, prévenus dès le début de ses dangers, ils n'hésitent pas à en recommander l'emploi...

Sans remonter aux temps les plus reculés où l'or fut employé dans une large mesure, en particulier contre la syphilis par PARACELSE, nous pouvons dater l'origine des recherches vraiment scientifiques sur l'action de l'or dans la tuberculose dès 1890. A cette date, Robert KOCH, au Congrès international de Médecine de Berlin, déclare que le cyanure double d'or et de potassium à des concentrations de l'ordre du millionnième, est capable d'arrêter *in vitro* le développement du bacille tuberculeux.

En 1907, GILBERT et DEVAL étudiaient expérimentalement un hyposulfite double d'or et de sodium et observaient les premiers accidents rénaux typiques dus à l'or. Grâce à l'amabilité de M. DEVAL, nous avons la possibilité de pouvoir reproduire dans ce travail le texte *in extenso* de ces recherches d'un intérêt essentiel, restées jusqu'à ce jour inédites.

En 1912, BRUCK, GLUCK et FELDT, introduisent l'or dans la thérapeutique de la tuberculose cutanée, de la lèpre, de la syphilis, mais les sels qu'ils employent déterminent des accidents cutanéomuqueux si importants que l'on n'entend plus parler de thérapeutiques auriques jusqu'en 1924, date à laquelle MÖLLGAARD fit connaître les

résultats obtenus après quatre années de recherches sur l'action antituberculeuse d'un nouveau composé aurique : le thiosulfate double d'or et de sodium baptisé « Sanocryrine ».

Dans les jours qui suivirent cette retentissante communication, KNUD SECHER présentait plusieurs malades traités par ce nouveau médicament.

Dès lors, tous les espoirs semblaient permis et la Sanocryrine ne tarda pas à être adoptée avec enthousiasme. L'ère des guérisons retentissantes s'ouvrait, suivie de l'ombre plus discrète des accidents thérapeutiques qui connurent, eux aussi, à ce moment, leur apogée.

En effet, si les travaux expérimentaux de MÖLLGAARD semblaient autoriser un très large emploi de la Sanocryrine en thérapeutique, ils avaient également l'avantage d'étudier dans leurs plus minimes détails les accidents dus à la méthode. L'auteur qui s'efforçait d'ailleurs de les rapprocher au point de vue pathogénique du shock tuberculinique, avait même poussé la précision dans ses recherches jusqu'à essayer et préconiser l'emploi d'un sérum antituberculinique destiné à combattre les accidents provoqués par la Sanocryrine. Parmi ces accidents, MÖLLGAARD faisait une large part *au rein*.

Après vingt années de chrysothérapie intensive, nous n'avons plus une idée aussi précise de l'origine des accidents auriques, mais nous n'avons presque rien à ajouter à la description des lésions rénales auriques faites par cet auteur.

Il nous semble intéressant de reproduire ici *in extenso*, la description de MÖLLGAARD :

« Le shock commence toujours par une *albuminurie* plus ou moins grave selon le degré d'infection de l'animal. Si le shock persiste, des cylindres et des cellules épithéliales apparaissent dans les urines.

A un degré de plus, on observe une *néphrite parenchymateuse*.

Au bout de trois à quatre jours, *les cellules des tubes contournés commencent à être détruites, les glomérules restent intacts*. Les reins sont le siège d'un œdème du parenchyme, de la capsule et du tissu périhilaire. Très souvent on remarque de petites hémorragies sous-capsulaires.

Dans quelques cas, le shock commence par une *hématurie* due à l'excessive dilatation des capillaires produite par l'immigration de globules rouges et de globules blancs dans les tubes. On remarque une légère dégénérescence des cellules épithéliales et de nombreux globules rouges dans les tubes droits. »

Au cours de ses essais thérapeutiques l'auteur a pu vérifier histologiquement que, pour des doses atteignant 6 centigrammes par

kilo, mêmes répétées, les glomérules du rein ne sont jamais touchés. On remarque seulement un léger œdème de l'épithélium des tubes contournés. Jamais il n'a observé ni de désintégration, ni de dégénérescence graisseuse de l'épithélium rénal même en employant de fortes doses.

Au point de vue *clinique*, MÖLLGAARD insiste sur l'importance de la recherche quotidienne de l'albuminurie chez les malades en cours de traitement. Cette albuminurie peut n'apparaître que plusieurs jours après l'injection. Selon sa propre expérience, elle est très fréquente au cours du traitement par la Sanocrysine et, en pratique, tout malade longuement traité, présente tôt ou tard de l'albumine dans ses urines. Cette albuminurie cède généralement au bout de quelques jours, dans certains cas seulement on l'a vue persister... Elle doit être cependant *l'indication de changer le dosage du médicament et d'espacer les injections.*

Pour MÖLLGAARD, d'ailleurs, cette albuminurie ne dépendrait pas directement de la nature du médicament, elle serait créée par les toxines dues à l'affection. Il conclut en disant :

« Quand le traitement par la Sanocrysine est conduit rationnellement, selon ce que nous savons actuellement, il ne peut nuire ni aux reins, ni au foie des animaux tuberculeux, à condition que ces organes ne soient pas gravement atteints par la tuberculose. »

Il ajoute : « Selon mon opinion, il est très probable que les reins sont tuberculeux quand l'albuminurie, déclanchée par le Sanocrysine ne disparaît pas au bout de quatre jours, en dépit du sérum. »

Malgré ces conseils de prudence, la Sanocrysine fut employée d'abord à doses massives. Pendant que KNUD FABER reconnaît loyalement que le traitement « fait courir des dangers fort sérieux aux patients », WURTZEN évoque les conséquences parfois lamentables des « bombardements » par la Sanocrysine.

De cette époque héroïque datent les graves accidents rénaux, « terreur des thérapeutes » : les anuries, les glomérulo-néphrites, les hématuries, signalées par GRAVESEN et SCHEEL.

En 1925, LÉON BERNARD, POIX et CHARLES MAYER introduisent la chrysothérapie en France. La thèse de MAYER, publiée en 1927, est un fervent plaidoyer en sa faveur. Il fait remarquer, en particulier, que les accidents rénaux se bornent généralement à une albuminurie transitoire non suivie de séquelles.

Au contraire, dès 1926 M. SERGENT et ses collaborateurs jettent les

premiers un cri d'alarme. Dans une importante communication faite à la Société de la Tuberculose ils montrent que la Sanocrysine est responsable d'albuminuries fréquentes, répétées à chaque injection, et graves puisqu'elles peuvent s'accompagner de poussées azotémiques. Ils établissent également que, même dans les cas d'albuminurie simple, il existe des lésions histologiques qui sont celles d'une néphrite toxique. Nous aurons plusieurs fois l'occasion de revenir sur cette communication au cours de ce travail.

Les essais thérapeutiques se poursuivent néanmoins, multipliés. On cherche de nouvelles combinaisons moins toxiques.

LUMIÈRE et PERRIN, en 1927, préconisent l'allochrysine, DUMAREST, MOLLARD et FELDTH préparent des solutions huileuses destinées à accroître la tolérance des malades. La posologie se précise pour chacun des expérimentateurs, sans toutefois parvenir à s'unifier pour l'ensemble des thérapeutes. Les accidents sont chaque jour mieux connus et leur prophylaxie mise à l'étude.

En 1932, il semble aux médecins que l'heure est venue de faire la synthèse de toutes ces expériences au Congrès de la Tuberculose qui a lieu à La Haye. De nombreuses divergences d'opinions se manifestent alors. L'ensemble des congressistes est d'accord pour vanter les mérites de la chrysothérapie, les Français sont parmi les plus favorables. LÉON BERNARD répète qu'« avec une posologie prudente, on évite à coup sûr les accidents graves à condition de tenir compte des signes légers qui avertissent (aurides discrets, cutanés ou muqueux, diarrhée minime, petite albuminurie) ».

AMEUILLE et HINAULT constatent que la néphrite est si rarement observée et l'albuminurie si fréquente qu'on doit la juger indigne d'attention. LEURET et CAUSSIMON affirment que tous leurs malades ont présenté une albuminurie transitoire qui n'a pas gêné le traitement et n'a pas reparu au cours d'une cure reprise ultérieurement.

DUMAREST et MOLLARD reconnaissent avoir observé 5,7 % d'albuminuries sur 1.200 malades traités par l'or, cette albuminurie ayant persisté dans un seul cas.

Quelques voix contradictoires s'élèvent pourtant. Burns AMERSON de New-York avec BURREL et Knud FABER font remarquer que le danger rénal est plus particulièrement à craindre, des néphrites graves ayant apparu après de trop fortes doses.

SCHRÖDER va plus loin : « je ne juge pas, dit-il, le danger rénal aussi légèrement que quelques autorités, ayant observé des néphrites interstitielles chez des lapins au cours de l'expérimentation ».

Enfin, Hans STAUB de Davos estime que la Sanocrysine est nuisible aux reins. Il ajoute : « selon mon expérience, ces phénomènes ne disparaissent pas du tout promptement, même s'il s'agit de maladies légères. Ils peuvent durer des mois, des années même. Et, en supposant que le mal disparaisse, qui nous dira de quelle manière les reins, une fois lésés, réagiront dans l'avenir à une angine, à une grippe sérieuse, à une opération grave ? »

Sans être demeurées aussi tranchées, les opinions sont néanmoins restées divergentes.

Cependant, quelques auteurs ont reconnu par la suite que leur désir de systématisation était par trop absolu ; ils sont revenus à des conceptions plus raisonnables et plus nuancées.

Après l'enthousiasme des premières années, une tendance opposée commence à se faire jour. Certains, avec BENDA, vont actuellement jusqu'à mettre en doute l'efficacité même de la chrysothérapie.

Entre ces deux extrêmes, il existe vraisemblablement un juste milieu où la thérapeutique aurique utilisée moins souvent et administrée avec prudence peut rendre quelques réels services.

En ce qui concerne plus particulièrement les accidents rénaux graves de la chrysothérapie, les recherches poursuivies à l'hôpital-sanatorium de Brevannes par Pierre BOURGEOIS et ses collaborateurs tendent à mettre en valeur la fréquence relative de ces accidents, et à prouver la nature médicamenteuse de ces néphrites.

Cet ouvrage réunit et résume l'ensemble de ces travaux.

CHAPITRE II

ÉTIOLOGIE DES ACCIDENTS RÉNAUX AURIQUES

Deux facteurs interviennent en proportion variable dans le déterminisme des accidents rénaux auriques. L'un est constitué par le *médicament*, sa composition chimique, sa posologie et sa voie d'introduction ; l'autre est représenté par le *malade lui-même*, considéré en tant que « *terrain* » avec tout ce que ce mot comporte comme prédispositions pathologiques — humorales ou tissulaires, héréditaires ou acquises — et comme possibilités de réactions mystérieuses, souvent paradoxales et habituellement imprévisibles.

* * *

A. — RÔLE DU MÉDICAMENT

a) **Rôle du « composé aurique »**. — Nous venons de voir que si la chrysothérapie était à l'état de projet depuis de nombreuses années, les essais de traitement furent longtemps retardés par la difficulté de trouver un « composé aurique » pourvu de toutes les qualités requises, et particulièrement d'une diffusion et d'une décomposition rapides dans l'organisme sans donner naissance à de nouveaux produits toxiques.

Toutes les recherches ont convergé vers la solution de ce problème ; elles aboutirent à la découverte du *radical soufré*, le plus employé jusqu'à présent.

L'importance de l'association de ce radical à l'or métallique a

semblé si importante à certains auteurs qu'ils sont allés jusqu'à soutenir que l'efficacité du produit employé dépendait autant de la composition du radical que de la quantité d'or mise en combinaison.

HINAULT et MOLLARD citent à ce sujet une intéressante remarque de FELDT : « En comparant les dérivés organiques de l'or aux arséno-, bismutho et mercuro-dérivés, on constate d'intéressantes conformités mais aussi des différences importantes. Le signe le plus caractéristique dans l'action des bismutho-dérivés consiste selon LEVADITI dans le fait *que le métal tel que lest inactif*. Par contre, *la molécule entière* joue un rôle décisif dans les arséno-dérivés. J'ai observé cette même loi pour les dérivés organiques de l'or. »

Cette hypothèse concernant le pouvoir curateur des sels d'or ne peut-elle être appliquée à leur pouvoir toxique ?

Il semble que l'on soit en droit de se demander jusqu'à quel point le radical n'intervient pas lui aussi dans le déterminisme des accidents, et en particulier, dans celui des néphrites.

Le fait, bien connu maintenant, que certains tuberculeux supportent plus facilement ou réagissent mieux à une variété de sel d'or plutôt qu'à une autre, peut être, en partie, cité à l'appui de cette théorie.

De même, la recherche, assez difficile d'ailleurs, du pourcentage des accidents rénaux suivant les différents composés auriques employés, se montre instructive à cet égard.

La Sanocrysine, largement maniée au début de la chrysothérapie, semble, selon les récits mêmes de ceux qui l'ont utilisée, avoir provoqué non seulement des albuminuries négligeables, mais de véritables néphrites.

Le Solganal (exclusivement administré par voie intra-veineuse et dérivé du benzène, ce qui le différencie du *Solganal B*, dérivé du thioglucose et administré par voie intra-musculaire) a eu la réputation de posséder peu d'action sur les reins. On a décrit cependant, à la suite de son emploi, des albuminuries avec présence de cellules rénales et d'hématies dans le culot de centrifugation. HEINIUS a constaté, au cours d'un traitement par le *Solganal*, un cas de glomérulo-néphrite et un autre cas d'albuminurie prolongée qui a cependant fini par guérir. Par contre le *Solganal B* semble ne pas avoir à son actif d'accidents rénaux sérieux.

Nous-mêmes avons pu observer à l'hôpital-sanatorium de Brévannes que la plupart de nos cas de néphrites graves furent consécutifs à l'emploi de *la Crisalbine*, de composition identique à celle de la

Sanocrysine. L'Allochrysine (thiopropanosulfonate double d'or et de sodium) semble, par contre, donner lieu à moins d'accidents rénaux sérieux; il est vrai qu'il existe une telle disproportion entre le nombre élevé des cas traités par la crisalbine et le nombre très inférieur de cas traités par l'Allochrysine qu'il est difficile de tirer des conclusions précises de la comparaison de ces chiffres.

Enfin il semble que les sels d'or en suspension huileuse sont beaucoup moins toxiques pour l'organisme en général et pour la cellule rénale en particulier. DUMAREST et MOLIARD ont justement insisté sur cet affaiblissement du pouvoir toxique des sels d'or en suspension huileuse. Nous avons fait à Brévannes des constatations analogues sans pouvoir dire si la baisse de la toxicité s'accompagne ou non d'une baisse parallèle de l'activité du médicament.

b) Rôle de la voie d'introduction du médicament. — Un fait semble se dégager nettement : les produits injectés par voie intra-veineuse paraissent plus toxiques que ceux injectés par voie intra-musculaire.

TIFFENEAU insistait déjà sur ce fait en 1932 dans un article du *Paris-Médical*.

Après avoir pratiqué des expériences sur la toxicité comparée des différents sels d'or il concluait : « Sauf le Solganal qui paraît beaucoup moins toxique (surtout le Solganal B que l'on emploie exclusivement par voie intra-musculaire), tous les produits auriques examinés sont d'une toxicité sensiblement égale, et c'est surtout par la voie intra-veineuse que celle-ci peut se manifester le plus facilement. »

A Brévannes, alors que nous observions 53 % d'accidents en général avec la Crisalbine intra-veineuse, l'Allochrysine intra-musculaire donnait seulement une moyenne de 44 %. Il en est en somme des sels d'or comme des sels de mercure ou de bismuth, la voie intra-musculaire est moins dangereuse que la voie intra-veineuse.

c) Rôle de la dose administrée. — La question de la dose responsable des accidents a toujours été, et demeure encore à l'heure actuelle, l'une des plus controversée.

Les plus graves accidents rénaux et les plus variés depuis les simples albuminuries jusqu'aux néphrites toxiques aiguës en passant par l'anurie, l'hématurie et la glycosurie, furent observés dès le début de la chrysothérapie, alors qu'on ne craignait pas d'administrer des doses massives de Sanocrysine.

En 1932, au Congrès de La Haye, SAYÉ déclarait encore que ce

point essentiel de la thérapeutique aurique n'était pas nettement défini, la majorité des auteurs demeurant fidèles au principe de la « Reiztherapie », autrement dit de la « thérapeutique stimulante », sans toutefois citer des chiffres précis.

La tendance générale de La Haye reste cependant favorable aux doses totales élevées variant de 12 à 14 grammes en augmentant le plus rapidement possible la dose initiale, au besoin sans tenir compte des albuminuries légères (AMEUILLE).

Pourtant, quelques restrictions prudentes se manifestaient déjà. BONAFÉ et FARJON (d'Hauteville) déclarent que « tenant le plus grand compte des accidents possibles, il leur arrive de rester en-dessous de la dose la plus efficace lorsque celle-ci provoque des complications ». Parmi celles-ci, les complications rénales leur paraissent de beaucoup les plus fréquentes et les plus fâcheuses.

De notre côté, nous avons pu remarquer que les accidents rénaux ne paraissaient pas nettement en rapport avec la dose totale injectée ou avec la dose maxima injectée en une seule fois. Les observations que nous rapportons plus loin montrent au contraire l'extrême variété des chiffres indiquant le montant de la dose du médicament au moment de l'accident. Nous reviendrons plus spécialement sur ces faits en étudiant les albuminuries auriques simples.

B. — ROLE DU « TERRAIN »

Cette variabilité des doses toxiques selon les cas nous amène à penser que le médicament et sa posologie ne sont pas tout dans l'étiologie des accidents. Il faut tenir le plus grand compte du « terrain » auquel s'adresse ce médicament.

a) **Importance du degré d'évolution de la tuberculose.** — Les tuberculeux présentant un mauvais état général, chez qui l'affection est parvenue à un stade trop avancé, sont plus sensibles à l'action toxique des sels d'or. SECOUSSE (de Bordeaux) a rapporté à La Haye en 1932 l'observation d'une néphrite aiguë toxique survenue chez une malade porteuse d'une tuberculose pulmonaire bilatérale s'accompagnant d'un très mauvais état général.

Nous-mêmes relatons plus loin l'observation d'une néphrite toxique suraiguë survenue chez un tuberculeux à la dernière période de l'évolution de son affection.

b) **Importance des insuffisances viscérales.** — Nous touchons-là un des points les plus intéressants du mécanisme des accidents dus aux sels d'or.

AMEUILLE et HINAULT estiment que « c'est simplifier singulièrement le mécanisme des intolérances médicamenteuses que de l'attribuer à des troubles mythiques des grands viscères en dehors de toute lésion démontrable ». Pour ces auteurs, l'or serait très bien supporté par les grands diabétiques avec dénutrition, les eczémateux et les albuminuriques.

Tel n'est pas l'avis de tous les phthisiologues.

DUMAREST, LEBŒUF, THIERS et MOLLARD ont fait une étude très approfondie des troubles hépatiques des tuberculeux. Indépendamment des cas où le foie est réellement touché par la tuberculose, certains tuberculeux pulmonaires à évolution chronique peuvent être rangés dans le cadre des porteurs d'affections « diathésiques » : arthritiques, congestifs, lithiasiques. D'autres, beaucoup plus nombreux, présentent beaucoup plus souvent, du fait d'un régime alimentaire mal compris, des troubles digestifs qui relèvent indiscutablement de l'insuffisance hépatique.

G. BARBERA, en Italie, étudiant le fonctionnement du foie chez les tuberculeux pulmonaires, constate que les formes sérieuses évoluant depuis plus d'un an, entraînent toujours des troubles hépatiques qui peuvent s'amender ou devenir définitifs et qui semblent jouer un rôle dans la marche de l'affection elle-même.

De notre côté, recherchant à l'hôpital-sanatorium de Brevannes les antécédents de nos malades ayant présenté des accidents rénaux à quelque degré que ce soit, nous avons pu noter un pourcentage élevé d'éthyliques, de paludéens, de sujets ayant présenté un gros foie ou une tendance très marquée aux hémorragies, faisant preuve, en somme, d'une « tare hépatique », parfois légère, mais souvent retrouvée.

C'est ainsi que sur dix malades traités par les sels d'or, chez qui on avait retrouvé des petits signes d'insuffisance hépatique, trois seulement ont supporté la cure sans dommages. Parmi les sept autres qui ont présenté des accidents nous avons relevé une albuminurie simple et une néphrite grave qui fait l'objet de notre observation III.

Sur 49 malades traités, présentant des antécédents éthyliques avérés, 17 sont restés indemnes et, parmi les autres, trois ont fait une albuminurie bénigne et passagère, deux ont présenté une néphrite grave que nous rapportons dans nos observations IV et XVI.

Cette fragilité bien connue du foie des tuberculeux qui, expériment-

talement, selon ARLOING et DUFOUR, fixe trois à quatre fois plus d'or que le foie sain, explique que l'extrait hépatique administré par voie parentérale soit l'un des meilleurs préventifs des accidents auriques.

Quant aux *antécédents rénaux*, nous les avons retrouvés à l'origine de la moitié des cas de néphrites graves que nous avons observées. Cependant, sur 26 malades ayant présenté à la fois des antécédents rénaux et des accidents auriques, nous avons seulement relevé trois cas d'albuminuries simples.

Néanmoins, l'apparition d'une albuminurie au cours du traitement aurique nous a semblé peut-être plus fréquente chez les sujets ayant un chiffre d'urée sanguine légèrement élevé, entre 0 gr. 40 et 0 gr. 50 par litre.

L'observation récemment publiée à la Société médicale des Hôpitaux de Paris par MM. J. OLMER et P. SARRADON est sur ce point très démonstrative : un malade présentait une azotémie à 0 gr. 70. Il a suffi d'une seule injection de 5 centigrammes de myochrisine pour déterminer une néphrite azotémique mortelle.

Aussi est-il de bonne règle thérapeutique, avant toute cure aurique, d'établir un bilan rénal comprenant un examen cytologique des urines, un dosage de l'urée sanguine ou mieux encore la mesure de la Constante d'Ambard.

CHAPITRE III

FORMES ANATOMO-CLINIQUES DES NÉPHRITES AURIQUES

La diversité des symptômes observés et des lésions relevées au cours des différents accidents rénaux auriques signalés par les observateurs rend difficile, sinon impossible, la description d'une néphrite aurique typique. Chaque cas présente ses caractéristiques propres, aussi croyons-nous plus conforme à la vérité de décrire les formes anatomo-cliniques de ces accidents sous le nom du symptôme majeur qui en a fait l'originalité.

Nous envisagerons ainsi successivement :

I. — *Les néphropathies auriques graves* qui comprennent :

- A. Les formes hypéralbuminuriques ;
- B. Les formes compliquées d'amylose ;
- C. Les formes à type de néphrite aiguë œdémateuse ;
- D. Les formes hématuriques ;
- E. Les glycosuries auriques ;
- F. Les polyuries auriques ;
- G. Les anuries auriques.

II. — *Les albuminuries auriques simples* et leurs séquelles.

I. — LES NÉPHROPATHIES AURIQUES GRAVES

A. — LES FORMES HYPERALBUMINURIQUES

Elles englobent la plupart des premiers accidents graves observés au début de la chrysothérapie. Ce sont ceux que GRAVESEN, SCHEEL, HÉNIUS décrivaient sous le nom de glomérulo-néphrites et qui furent pendant longtemps la terreur des premiers expérimentateurs.

JANSEN a décrit dans un cas, l'apparition d'une albuminurie chez un malade âgé de 30 ans, après l'injection d'une dose totale de 4 gr. de Sanocrysine. Cette albuminurie s'accompagna de cylindrurie et d'azotémie et aboutit à la mort au bout de 40 jours.

A l'examen histologique on constata l'existence d'une dégénérescence tubulaire importante et d'une infiltration lympho-leucocytaire du tissu interstitiel.

Chimiquement, on caractérisa la présence d'or dans les reins.

OBSERVATION I.

(HINAULT et MOLLARD, in *Le traitement aurique de la Tuberculose*, p. 100).

Les auteurs, dans les premiers mois de leur expérience, ont pu observer chez un tuberculeux cachectique, après l'administration de 1 gr. 20 de sels d'or au total, une albuminurie considérable dont ils ne donnent malheureusement pas le chiffre. Cette albuminurie fut suivie d'accidents urémiques à symptomatologie gastro-intestinale et d'œdème subaigu du poulmon.

Ce tableau s'effaça au bout de 15 jours et les urines redevinrent claires deux mois plus tard.

OBSERVATION II.

(LEMIERRE, in *Revue de la Tuberculose*, mars 1933, p. 296.)

Une malade reçoit entre le 15 septembre 1932 et le 20 octobre 1932 six injections de 0 gr. 40 de Crisalbine suivies d'une injection de 0 gr. 75 alors qu'elle commençait à présenter de légers signes d'intolérance. La dose totale de sel injectée atteignait alors 3 gr. 15.

Dans les heures qui suivirent la dernière injection, la température atteignit 40°, la malade présente des frissons et une éruption scarlatini-forme intense.

L'albuminurie, faible au début (1 gr.) va croissant et, neuf jours après,

la malade succombe avec 10 grammes d'albumine dans ses urines sans présenter d'œdème à aucun moment de l'évolution.

L'azotémie est restée très légère. Le chiffre de l'urée sanguine normal au début des accidents, atteignait, à la phase terminale, 0 gr. 62.

L'autopsie a montré que les reins étaient très gros et pesaient 250 gr.

Histologiquement, on ne retrouvait aucune trace d'amylose. Les glomérules étaient intacts. Il existait des cylindres dans les tubes dont l'épithélium était fortement desquamé, sans doute du fait de la putréfaction.

• OBSERVATION III.

(Observation provenant de l'hôpital-sanatorium de Brévannes présentée à la Séance du 7 juillet 1933 de la Société médicale des Hôpitaux et publiée dans le *Bulletin de la Société*, n° 24).

M^{lle} D..., 34 ans, infirmière, entre le 13 décembre 1932 au Santoumari de Brévannes, présentant depuis un mois de petites hémoptysies quotidiennes avec légères poussées thermiques aux environs de 38°.

ANTÉCÉDENTS PERSONNELS : Depuis l'âge de dix-neuf ans, cette malade est sujette aux bronchites à répétition.

Au cours d'un premier séjour au sanatorium en 1919, on découvre une lésion discrète du sommet droit.

En 1928, une légère hémoptysie ne donne lieu à aucune suite.

Il y a six mois, la malade est de nouveau hospitalisée dans le Service du Dr Maurice RENAUD pour une poussée hémoptoïque peu fébrile à l'occasion de laquelle on institue un traitement par les complexes d'or. A la suite de la neuvième injection elle présente une éruption papulo-vésiculeuse non prurigineuse qui a déterminé la suspension du traitement.

Nous relevons également dans les antécédents de cette malade deux crises de lithiase biliaire, la première survenue il y a sept ans environ, fut suivie d'ictère, la seconde très fruste ne récidiva pas. De plus, elle a présenté une forte crise d'urticaire à la suite d'ingestion de poisson. C'est d'ailleurs une femme sujette aux petites poussées d'herpès cataménial, aux œdèmes légers et fugaces des chevilles, en dehors de tout antécédent rénal ou cardiaque.

HISTOIRE DE LA MALADIE : A son entrée, la malade présente un bon état général et même une légère tendance à l'obésité (90 kgr. pour une taille de 1 m. 70). L'appétit est excellent. La toux, assez marquée, ne s'accompagne que d'une minime expectoration, dans laquelle on ne retrouve pas de bacilles de Koch. On note une légère dyspnée d'effort. Pas de fièvre.

L'examen physique ne révèle qu'un peu de rudesse respiratoire du sommet droit.

L'examen radioscopique montre, au niveau du tiers externe du premier espace intercostal droit, deux ou trois nodules réalisant une fausse image circulaire, ainsi qu'un nodule crétaqué de la partie moyenne du hile droit. Le reste des deux champs pulmonaires est indemne.

Etant donné l'excellent état de la malade, la tendance fibreuse nettement favorable de l'évolution des lésions pulmonaires, ignorant alors les

accidents cutanés survenus au cours du premier essai de chrysothérapie, on décide de pratiquer un traitement par des injections intra-veineuses de sels d'or à doses modérées.

Le 6 février 1933, après vérification de l'absence d'albumine dans les urines, on commence les injections intra-veineuses de Crisalbine à la dose de 0 mcc. 05 dissoute dans une ampoule de 5 cmc. d'hyposulfite de soude à 20 %.

Du 20 février au 17 mars, la malade reçoit en tout 0 gr. 80 de Crisalbine.

Le 13 mars, après vérification des urines, la malade reçoit 0 gr. 25 de Crisalbine. Aucun incident ne survient.

Le lendemain, son attention est attirée par l'aspect mousseux de ses urines qui donnent l'impression d'une émulsion de savon. Elle n'éprouve pas le besoin de signaler cette anomalie à la visite. Ne se sentant aucun malaise, la malade n'attire notre attention sur ce phénomène que le 20 mars. On recherche l'albuminurie. Les urines, très troubles, précipitent d'une façon massive avec l'acide acétique et présentent le phénomène de l'acétogélification de Chauffard. Le dosage pondéral de l'albumine dans les urines de 24 heures révèle le chiffre considérable de 60 gr. par litre, soit 80 gr. 75 pour les 24 heures.

L'examen du culot de centrifugation ne montre alors ni cylindres granuleux, ni leucocytes, ni hématies.

Le 21 mars, apparaissent des douleurs lombaires bilatérales plus accentuées du côté gauche, douleurs vives, survenant avant et après la miction. La malade se plaint d'une violente céphalée qui va en s'accroissant.

A l'examen, on note des œdèmes discrets au niveau de la face et des chevilles. La tension artérielle est de 16-10 au Vaquez, la diurèse normale (1.200 cmc.). L'apyrexie est toujours complète.

Albuminurie massive au tube d'Esbach.

La malade est immédiatement mise à une diète hydrique presque absolue.

Du 22 au 25 mars, l'albuminurie persiste, massive, les urines vont en diminuant progressivement, 1.000, 700, 500 cmc.

Du 22 au 29 mars, le taux de l'albuminurie est suivi de jour en jour par la méthode du tube d'Esbach. Même en employant des urines diluées au tiers ou au quart, les chiffres donnés par cette méthode ne correspondent en rien aux résultats des dosages pratiqués par la méthode pondérale, mais ils permettent de constater d'un jour à l'autre l'importance de l'albuminurie.

Par cette méthode, nous avons pu suivre la diminution régulière et progressive de l'albuminurie du 21 mars (80 gr. 75) au 29 mars (23 gr.), date du second dosage pondéral.

Le 27 mars, les signes fonctionnels sont au maximum. La malade accuse de vives douleurs lombaires, une céphalée persistante, violente, avec un léger brouillard devant les yeux. Elle présente quelques vomissements bilieux peu abondants, de la diarrhée.

Les œdèmes toujours peu marqués siègent toujours à la face et aux malléoles.

L'auscultation des poumons révèle des signes de congestion aux deux bases, celle du cœur montre un rythme à trois temps.

La diurèse cependant s'est améliorée (1.300 cc.). On dose 1 gr. d'urée par litre de sérum. La réaction de Bordet-Wassermann dans le sang est négative.

Le 29 mars, la céphalée a diminué, les douleurs lombaires ont disparu, l'œdème est toujours peu marqué, mais persistant. La tension artérielle est de 14-9 au Vaquez. Le dosage de l'albumine dans les urines de 24 heures ne révèle plus que 23 gr. On note à l'examen cytologique la présence de quelques cylindres granuleux assez rares, de quelques cellules épithéliales vésicales. Aucun microbe à l'examen bactériologique. On inocule un cobaye sans résultat.

Le 30 mars, la céphalée, à son tour, a disparu, les œdèmes régressent. La diurèse est abondante (2.000 cc.). Les urines s'éclaircissent (7 gr. d'albumine au tube d'Esbach). Cependant le chiffre de l'urée sanguine se maintient à 1 gr.

Le chiffre des protides sanguins s'élève à 103 gr. 4, le rapport $\frac{A}{G}$ albumines du sérum globulines est inversé : $\frac{46,5}{56,9} = 0,817$.

Enfin le dosage du cholestérol du sang donne un chiffre de 3 gr.

Le 1^{er} avril, la malade se plaint d'un engourdissement de toute la moitié droite du corps, simple sensation objective sans paralysie ni troubles de la sensibilité objective. L'œdème malléolaire est plus marqué, nettement prédominant du côté droit. La tension artérielle est de 14-8. A l'auscultation, râles congestifs, et rythme à trois temps ont disparu. La diurèse se maintient, légèrement diminuée, aux environs de 1.000 cc. Cependant que l'albuminurie continue régulièrement à régresser.

Le 3 avril, légère obnubilation au réveil, les mictions sont à nouveau douloureuses, l'œdème persiste, stationnaire. La malade accuse une asthénie marquée, l'albuminurie dans les 24 heures ne s'élève plus qu'à 12 gr. 3. L'urée sanguine diminue à 0 gr. 90.

$$\frac{A}{G} = \frac{42,80}{55} = 0,79.$$

Du 6 avril au 10 avril, la malade a ses règles, les douleurs lombaires disparaissent mais les œdèmes persistent et augmentent le 10 avril, toujours situés au niveau des membres inférieurs.

Le 12 avril, l'albuminurie n'atteint plus que 10 gr. par 24 heures. L'urée est à 0 gr. 65, le cholestérol à 2 gr. 90, les lipides totaux à 3 gr. 25. Les protides sanguins s'élèvent au taux de 97 gr. par litre. Les chlorures sanguins à 6 gr. 54.

$$\frac{A}{G} = \frac{38}{59} = 0,64.$$

Dans les urines il est sensiblement le même : 0,56. La recherche de corpuscules biréfringents dans les urines est négative.

Sang	21 mars	27 mars	30 mars	3 avril	13 avril	10 mai	13 juin
Urée	»	1 gramme	1 gramme	0 gr. 90	0 gr. 65	9 gr. 18	0 gr. 25
Protides totaux ..	»	»	103 gr. 4	»	97 gr. 75 p. lit.	71 gr. par litre	»
A	»	»	46,5	$\frac{42,80}{55} = 0,79$	$\frac{38}{59} = 0,64$	$\frac{52}{19} = 2,7$	»
G	»	»	58,9	»	2,90	2 gr. 85	»
Cholestérol	»	»	3 grammes	»	3 gr. 35 p. lit.	3 gr. 60	»
Lipides totaux (4)	»	»	»	»	0 gr. 54 p. lit.	»	»
Chlorures	»	»	»	»	»	»	»
Urines							
Albumine	64 gr. 6 p. litre 80 gr. 75 (24 h.)	15 gr. p. litre 23 gr. par 24 h.	»	10 gr. par litre 12 gr. 3 (24 h.)	10 gr. (24 h.)	0	»
A	»	»	»	»	$\frac{3,95}{6,95} = 0,5$	»	»
G	»	»	»	»	»	»	»
Cholestérol	»	»	»	»	»	Traces indosabl.	»
Cytologie	Ni pus, ni sang, ni cylindres granuleux	Cylindres gra- nuleux	»	»	»	Quelques cylind. granuleux quelq. cristaux cholestér.	»
Bactériologie ..	»	0, inoculation	»	»	»	0	»
Urée	»	»	»	»	»	2 gr. par litre 3 gr. 20 p. litre	2 gr. 70 p. lit. 3 gr. 75 (24 h.)
Const. d'Ambar.	»	»	»	»	»	0,11	0,08

1. Extraction à l'éther-alcool.

Le 13 avril, on fait absorber à cette malade à titre d'essai, 100 gr. de viande grillée.

Le lendemain, 14 avril, l'albuminurie qui était la veille de 7 gr. au tube d'Esbach, s'élève brusquement à 14 gr. On supprime la viande et on rétablit le régime végétarien déchloruré. L'albuminurie s'abaisse à 4 gr. 5.

L'amélioration se poursuit chaque jour. Les œdèmes disparaissent, la perte progressive de 14 kgr. va de pair avec l'augmentation de la diurèse et témoigne de la résorption des œdèmes viscéraux.

L'albuminurie se réduit à quelques traces et, finalement, le 2 mai, elle disparaît pour la première fois.

Le 10 mai, l'albuminurie est toujours absente. L'urée sanguine est à 0 gr. 18, la cholestérolémie à 2 gr. 85, les lipides totaux à 3 gr. 60, les protides sanguins à 71 gr. par litre.

$\frac{A}{G}$ est redevenu normal : $\frac{52}{19} = 2,7$, mais la constante d'Ambard est un peu élevée : 0,11.

Un nouvel examen du culot de centrifugation ne révèle plus que quelques cylindres granuleux et quelques cristaux de cholestérol.

A partir du 17 mai, devant cet excellent résultat on essaie progressivement d'améliorer le régime.

Le 13 juin, l'albuminurie étant négative, l'urée sanguine à 0 gr. 25, on pratique une nouvelle constante d'Ambard qui est normale : 0,08.

Le rapport azotémique est de : $\frac{0,093}{0,29} = 0,32$.

Le rapport azoturique est de : $\frac{4,51}{4,85} = 0,86$.

Le coefficient de Maillard égale : $\frac{0,2492}{0,2492 + 4,51} = 5,23 \%$.

Ces coefficients sont donc sensiblement normaux étant donné le régime encore très hypocarné.

Successivement, le 27 mai, puis le 16 juin on pratique à deux reprises l'épreuve du Rouge Congo. Par deux fois, elle se montre nettement positive.

Le 17 juin, l'épreuve à la phénolsulfonephtaléine donne un chiffre un peu abaissé à 35 %.

Le 20 juin, l'épreuve de la galactosurie provoquée donne un résultat normal.

Enfin, le 21 juin, on tente, à titre expérimental, de faire ingérer à la malade en une seule fois, une dose massive d'albuminoïdes (250 gr. de viande). Cette absorption n'est pas suivie de réapparition d'albuminurie et ne détermine pas de modifications de l'équilibre lipo-protéidique du sérum sanguin. Le dosage des protides totaux du sérum ainsi que l'étude

du rapport $\frac{A}{G}$ avant et après absorption de la viande, nous ont donné les chiffres suivants

	Protéides totaux	Sérum albu- mine	Globu- lines	$\frac{A}{G}$	Lipides associés	
					aux albumines	aux globulines
Avant l'ingestion . . .	73,7	48	25,7	1,86	4,33	1,95
6 h. après l'ingestion.	75,8	47,4	28,4	1,7	4,73	2,21

Cette malade ayant repris son travail dans notre service, il nous a été facile de contrôler son état rénal depuis cette époque.

Voici les résultats des deux examens pratiqués en décembre 1934 et en septembre 1935.

En décembre 1934, soit dix mois après ses accidents aigus, M^{lle} D... qui n'a plus jamais présenté d'albuminurie, avait un chiffre d'urée sanguine à 0 gr. 35 et une constante d'Ambard à 0,10. L'épreuve à la phénolsulfonephthaléine donnait un chiffre de 40 % et l'épreuve du Rouge Congo était négative.

En septembre 1935, M^{lle} D... présente toujours un excellent état pulmonaire. Son obésité s'est accentuée, elle pèse maintenant 103 kgr., soit 13 kgr. de plus qu'au moment de sa néphropathie. Elle ne présente toujours pas d'albuminurie. Sa tension artérielle est de 11 1/2-9 au Vaquez.

Le dosage de l'urée sanguine donne un chiffre de 0 gr. 38.

La constante d'Ambard est à 0,11.

L'épreuve à la phénolsulfonephthaléine révèle encore le chiffre de 40 %.

L'épreuve du Rouge Congo est négative.

Quant au dosage des albumines du sérum, il nous a fourni les chiffres suivants :

Albumines totales	89 gr. 50
Sérine	47 gr.
Globulines	42 gr. 50

Le rapport $\frac{A}{G} = 2,11$

Tous ces chiffres sont pratiquement normaux et, à l'heure actuelle, cette malade ne présente aucune séquelle de son bouleversement des fonctions rénales.

Ces deux derniers examens ont cependant montré une très légère tendance à l'augmentation progressive du chiffre de l'urée sanguine et de celui de la constante d'Ambard alors que l'équilibre des protéides semble s'être parfaitement rétabli.

Cette observation fait naître un ensemble de remarques intéressantes :

- 1° sur l'étiologie de ces accidents ;
- 2° sur la valeur de certains tests biologiques ;
- 3° sur le mécanisme des accidents rénaux observés.

1^o ETIOLOGIE DES ACCIDENTS.

Nous éliminerons rapidement les diverses étiologies qui peuvent être invoquées en dehors du cadre de la tuberculose et de la chrysothérapie. C'est ainsi que nous tenons à signaler que notre malade ne présentait aucun antécédent de syphilis. Les réactions sérologiques spécifiques sont restées négatives.

Aucune modification de la courbe thermique n'a souligné l'apparition de l'albuminurie. Elle n'a été précédée d'aucune angine. Ces faits nous permettent d'éliminer toutes les *néphropathies secondaires aux infections aiguës*.

Malgré l'importance de l'albuminurie, malgré la conservation d'une diurèse normale pendant presque toute l'évolution des accidents rénaux, il ne nous est pas possible d'envisager un diagnostic d'*amylose rénale*. En effet, il s'agit, avons-nous dit, d'une malade qui présente des lésions de tuberculose discrètes, qui ne crache pas, et qui a un très bon état général. Elle n'a jamais présenté ni diarrhée, ni hépatomégalie ni splénomégalie et n'a jamais été atteinte d'aucune suppuration tuberculeuse chirurgicale avec fistulisation. De plus, bien que nous connaissions maintenant l'existence de formes curables de la maladie amyloïde, l'évolution spontanément rapide vers la guérison nous permet d'éliminer ce diagnostic.

Ne restent donc en discussion que les albuminuries relevant de la tuberculose ou de la chrysothérapie.

Il n'existe pas de type de *néphrite tuberculeuse* qui ait une évolution aussi rapide et aussi bénigne. De plus, nous avons deux fois pratiqué un examen bactériologique des urines, l'un de ces examens a été suivi d'une inoculation au cobaye. Toutes ces recherches sont restées complètement négatives : nous n'avons pas observé cette bacillurie qui est la condition nécessaire, sinon suffisante pour le diagnostic de *néphrite tuberculeuse*.

Par contre, le déclenchement subit des accidents à la suite d'une injection de Crisalbine, alors que, quelques instants avant l'injection, l'examen systématique des urines ne nous avait pas révélé d'albumine, nous permet de faire jouer, dans la production de ces accidents rénaux *un rôle essentiel à la chrysothérapie*.

2^o REMARQUES SUR LA VALEUR DE CERTAINS TESTS BIOLOGIQUES.

a) Cette malade a présenté des œdèmes assez importants alors que le chiffre des protides sanguins était nettement supérieur à la normale.

Cette constatation vient à l'encontre de la théorie qui fait jouer un rôle essentiel à la tension osmotique des protides dans la production des œdèmes. Elle confirme sur ce point les restrictions qu'ont formulées MM. ABRAMI et Marcel LABBÉ. Cependant, nous devons noter qu'il est admis, à la suite des travaux de GOWAERTS que les globulines interviennent beaucoup moins sur la pression osmotique et sur l'équilibre dynamique de l'eau entre le plasma et les tissus que les albumines vraies (sérum-albumines). Or, dans notre observation, c'est le chiffre des globulines qui était considérablement élevé, le chiffre de la sérum-albumine restant voisin de la normale.

En tous cas, s'il n'y avait pas augmentation de la sérum-albumine, il n'y avait pas non plus diminution de celle-ci et la pression osmotique de Starling était plutôt augmentée que diminuée.

b) Par contre, le dosage des chlorures sanguins que nous avons pratiqué en pleine période d'œdème nous a donné un chiffre nettement supérieur à la normale. L'action du régime déchloruré, l'évolution clinique des œdèmes, l'évolution de la courbe de poids *confirment en tous points les conceptions classiques de WIDAL et de son école.*

c) Selon la technique de MM. LABBÉ, BOULIN et JUSTIN-BESANÇON, nous avons pratiqué deux fois l'épreuve du Rouge Congo pendant la période aiguë des accidents. Celle-ci a été nettement positive. Une demi-heure après l'injection du colorant il n'en persistait plus dans le sérum sanguin, même à l'état de traces. L'élimination par les urines était pratiquement nulle et pourtant, en nous référant à nos constatations cliniques et à l'évolution ultérieure de l'affection, nous ne pouvions envisager en pareil cas un diagnostic de dégénérescence amyloïde. Ainsi sommes-nous amenés à confirmer les affirmations des auteurs précédents qui considèrent *que la réaction du Rouge Congo n'a pas une valeur strictement spécifique* (1).

d) Nous avons pratiqué à notre malade une *intra-dermo-réaction à la Crisalbine*. Bien qu'il s'agisse ici de façon certaine d'accidents d'intolérance, cette épreuve s'est montrée négative. Les renseignements que donne ce mode de recherche sont d'ailleurs inconstants et

1. Analysant cette observation, MM. RATHERY et DÉROT considèrent qu'il s'est agi ici d'une amylose aiguë déclanchée par une injection de sel d'or. De même M. F. COSTE se basant sur le résultat de l'épreuve du Rouge Congo la classe parmi les cas d'amylose. Précisons donc et notons que l'épreuve du Rouge Congo, 2 fois positive en mai et juin 1933, était négative en septembre 1935 et qu'actuellement (mai 1936) notre ancienne malade ne présente plus de signes d'altérations rénales et a repris depuis 18 mois son service d'infirmière.

ne peuvent pas nous éclairer de façon précise sur la nature des manifestations observées.

e) Cette malade a été soumise à une thérapeutique préventive des accidents d'intolérance par l'emploi systématique de l'*hyposulfite de soude* en injection intra-veineuse au moment même de la piqûre, l'hyposulfite servant de solvant à la Crisalbine. Malgré cette précaution, les accidents se sont produits avec l'intensité que nous avons décrite.

3^e MÉCANISME D'ENSEMBLE DES ACCIDENTS RÉNAUX.

Si, dans un bref raccourci, nous voulons résumer l'essentiel de cette observation, nous voyons qu'elle se ramène aux éléments suivants :

Une malade spécialement sensible, reçoit une injection d'une dose modérée de sels d'or. Immédiatement, dès le lendemain, et peut-être même dans les heures qui suivirent cette injection, apparaît une *albuminurie massive et isolée*, c'est-à-dire qui ne s'accompagnait

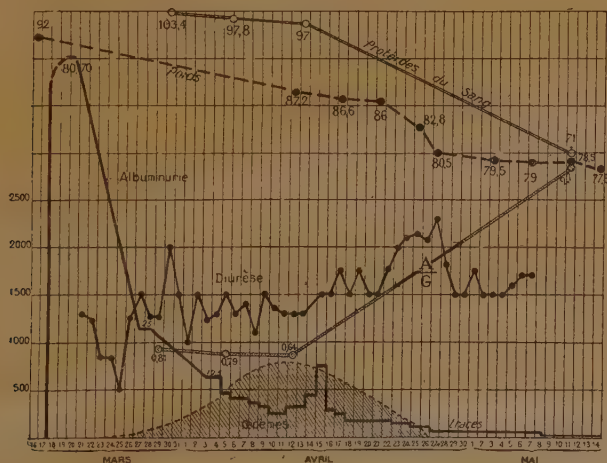


FIG. 1.

alors ni de douleurs lombaires, ni d'autres troubles cliniques, ni d'anomalies du culot de centrifugation des urines.

Puis, dans un deuxième temps, et alors que les examens quotidiens

nous permettent de suivre la rapide et régulière décroissance de l'albuminurie, nous voyons se constituer sous nos yeux, en quelques jours, une véritable *néphrite aiguë bénigne* qui se caractérise alors par des douleurs lombaires, de la congestion des bases, un rythme à trois temps, un œdème d'abord discret, puis plus marqué, la présence de cylindres granuleux dans les urines, une élévation passagère de l'urée sanguine à 1 gramme, puis une évolution rapide vers une guérison actuellement quasi complète.

Parallèlement à ces modifications cliniques, nous avons observé des troubles humoraux portant essentiellement sur les quantités et les rapports respectifs des protides sanguins, caractérisés par l'élévation du chiffre global des protides avec élévation élective du chiffre des globulines entraînant de ce fait une inversion du rapport A/G.

Le chiffre total des protides ainsi que le rapport sont revenus à la normale en même temps que s'affirmait l'évolution clinique vers la guérison.

Nous aurions désiré pouvoir expliquer l'ensemble de ces troubles par une atteinte d'emblée du parenchyme rénal. Si, en effet, les classiques admettent que certaines albuminuries intermittentes fugaces, peuvent avoir une origine humorale, hépatique, digestive ou autre, une albuminurie massive, atteignant les chiffres extrêmes que nous relevons ici ne peut vraisemblablement relever que d'une de ces altérations anatomiques massives du parenchyme rénal comme on en observe dans certaines néphrites syphilitiques suraiguës ou dans la dégénérescence amyloïde.

Cependant, il est troublant de constater qu'une atteinte aussi brutale et aussi profonde d'une des fonctions rénales s'accompagnait au premier jour d'une intégrité totale des autres fonctions ; que cette malade qui pouvait uriner 80 grammes d'albumine en 24 heures, n'avait ni hématies ni leucocytes, ni cylindres granuleux dans son culot de centrifugation urinaire, pouvait aller et venir sans présenter aucun trouble clinique. Il est encore plus troublant de noter que c'est durant les jours suivants, alors que l'albuminurie était en période d'atténuation, que nous avons vu se constituer et évoluer sous nos yeux une véritable *néphrite aiguë* avec une symptomatologie complète, modérée dans son ensemble, mais qui n'en faisait pas moins un contraste frappant avec le silence clinique et l'état d'apparente santé de la période d'albuminurie massive.

Ces arguments cliniques essentiels s'opposent à l'hypothèse d'une

pathogénie rénale primitive de l'albuminurie. Nos constatations chimiques les complètent.

Nos connaissances sur l'origine, les variations, la nature même des protides sanguins sont trop imprécises pour nous permettre de tirer des conclusions fermes des résultats de nos dosages. Cependant, il nous faut constater qu'une augmentation des protides sanguins (vérifiés par trois dosages pondéraux successifs) ne peut s'expliquer par un mécanisme exclusivement rénal. Si une théorie rénale peut être justement invoquée, lorsqu'il s'agit d'une diminution d'une des constantes biologiques du sérum sanguin, comme c'est par exemple le cas de l'hypoprotéïnémie de la néphrose lipoidique, par contre, la théorie du « filtre percé » ne peut être invoquée lorsqu'il s'agit d'une hyperproduction d'une substance qui se trouve, par ailleurs, être anormalement éliminée par les urines en grande quantité.

Aussi sommes-nous contraints à considérer selon toute vraisemblance qu'à l'origine de l'albuminurie existait d'abord et avant tout un trouble extra-rénal, humoral ou tissulaire.

Les manifestations que nous avons observées peuvent alors être groupées en deux époques successives :

Dans un premier temps, déclenché par l'injection de Crisalbine, apparaît un trouble humoral profond avec modification de la teneur, de la nature et de l'équilibre des protides sanguins qui a, comme conséquence directe et immédiate, cette fuite massive et subite des albumines du sérum à travers le rein, phénomène qui, *du point de vue clinique*, est restée pendant 48 heures, unique, absolument isolé.

Dans un deuxième temps, le passage massif de ces albumines crée des phénomènes d'irritation de l'épithélium rénal. Il se développe une néphrite aiguë avec la symptomatologie complète et harmonieuse que nous avons indiquée plus haut, néphrite bénigne, dont nous avons vu l'évolution favorable. Cette constatation, en quelque sorte expérimentale, n'est pas sans présenter quelque analogie avec les néphrites anaphylactiques décrites par TZANCK, les néphrites sériques signalées par MILHIT et FOUQUET ou même certaines de ces néphrites développées à la suite de transfusions sanguines.

Elle n'est pas sans rappeler non plus les expériences des partisans de l'ancienne théorie de la « dyscrasie sanguine » à l'origine des albuminuries qui de 1840 à 1870 ont étudié l'élimination par le rein des albumines hétérogènes introduites dans la circulation. Beaucoup plus près de nous, elle rappelle aussi les expériences de MUNK qui, en 1925, avec BENATT et FLOKENFAUSS, faisant passer du sérum de

chien mélangé à du sérum de Ringer à travers les vaisseaux d'un rein isolé, a observé la production d'albumine lorsque, au préalable, il avait modifié la constitution physico-chimique des colloïdes du sérum par passage d'un courant électrique.

Resterait à éclairer la nature du déséquilibre humoral, cause de l'albuminurie, elle-même cause de la néphrite secondaire.

Nous ne croyons pas qu'il faille se contenter ici d'une explication simpliste qui admettrait que ce trouble humoral ou tissulaire se résume en une augmentation des protides sanguins et particulièrement des globulines, ces globulines ayant atteint un certain seuil d'excrétion seraient alors éliminées par le rein, et leur passage à travers l'épithélium déterminerait une réaction de néphrite secondaire. Une pareille explication n'est pas admissible : la concevoir, en effet, serait admettre du même coup l'existence d'un seuil d'élimination des protides, ce qui n'a certes jamais été infirmé, mais n'a pas été prouvé non plus par les physiologistes. De plus, si cette élimination devait se faire, il y aurait eu, dans notre cas, une excrétion exclusive des globulines puisque seule, la teneur en globulines était notablement augmentée. Or nous avons étudié parallèlement le rapport A/G du sang et des urines au même stade de l'évolution. Ces deux rapports se sont montrés parfaitement identiques. Il y avait donc élimination totale des protides du sérum et non pas élimination élective de ceux qui s'y trouvaient en excès.

Enfin, les syndromes d'hyperprotéïnémie n'entraînent pas automatiquement la production d'albuminurie. Dans un mémoire récent MM. MACHEBŒUF et FETCHKE ont pu observer un cas de cirrhose alcoolique où le chiffre des protides totaux atteignait 100 grammes la globuline 48 grammes avec un rapport A/G = 0,47 et où il n'existait pourtant pas d'albuminurie. Récemment, ces mêmes auteurs ont pu mettre en évidence, en particulier chez les femmes au moment de l'accouchement, des chiffres de protides du sérum atteignant ou même dépassant 200 grammes, sans qu'il en résultât pour autant une production d'albuminurie massive. Aussi, croyons-nous que, à côté des modifications *quantitatives* des albumines du sérum qu'ont pu nous révéler les procédés de dosages courants, il existait avant tout des modifications *qualitatives* beaucoup plus importantes et qui ont fait que ces albumines du sérum se sont comportées, du moins vis-à-vis du rein, à la façon de véritables albumines étrangères.

Comment et par quel mécanisme ont pu être déterminées ces altérations des protides sanguins ?

Comment a agi cette injection intra-veineuse de Crisalbine pour produire une telle perturbation humorale ou tissulaire ?

Nous croyons que, dans l'analyse de phénomènes aussi complexes, il faut faire jouer un rôle important (mais non exclusif) à la réaction du parenchyme hépatique. Il est intéressant de noter, à ce sujet que, dans le cas de MM. MACHEBŒUF et FETCHKE, où les modifications, des protides sont identiques à celles que nous avons observées, il s'agissait justement d'une insuffisance hépatique.

Chez notre malade nous avons recherché l'insuffisance hépatique par l'épreuve de la galactosurie provoquée, l'étude des rapports azotémique et azoturique et du coefficient de Maillard. Les résultats obtenus ont été normaux, mais ces recherches n'ont été entreprises que plusieurs semaines après le début des accidents. A pareille distance, elles ne peuvent guère éclairer des manifestations morbides qui, pour être très intenses, n'en sont pas moins éminemment passagères et curables.

OBSERVATION IV.

M... Théodore, âgé de 29 ans, présente ses premiers signes de tuberculose pulmonaire localisée au poumon droit en 1932. On institue un pneumothorax qui se localise à la base de l'hémithorax et que l'on entretient régulièrement.

Cependant, les lésions se bilatéralisent et, pour essayer d'enrayer leur évolution au niveau du poumon gauche, on pratique successivement deux séries d'injections de Crisalbine dont on ignore malheureusement la dose totale.

Ce traitement paraît bien supporté et, sur ces entrefaites, il est envoyé à Brevannes le 17 novembre 1934, apyrétique, avec un bon état général, mais présentant toujours une expectoration bacillifère.

A l'entrée du malade, on note l'existence d'un gros foie débordant de trois travers de doigt le rebord costal, douloureux au palper. M... accuse de plus du pyrosis et une sialorrhée intermittente. Ces indications font porter chez cet homme, fondeur-chauffeur, un diagnostic d'éthylisme.

La tension artérielle est de 10-7 au Vaquez.

On ne relève aucun antécédent rénal. La recherche de l'albumine dans les urines est négative.

Le malade présente de plus une épiphyse gauche et une prostate dure au toucher.

Le 21 février 1935, après avoir passé deux jours hors du sanatorium, sa température monte brusquement à 39°6 puis redescend à 38° et s'y maintient avec de légères oscillations. Le malade est très fatigué, et, à l'examen radioscopique, on s'aperçoit que les lésions du poumon gauche ont un aspect nettement plus dense.

Le 2 mars, étant donné cette poussée évolutive, on décide d'appliquer

au malade un traitement aurique selon la méthode préconisée par CAPUANI et on prescrit une injection quotidienne de 0 gr. 025 d'Allochrysine jointe à l'administration simultanée d'extrait hépatique.

A ce moment, il n'existe pas d'albumine dans les urines, le chiffre de l'urée sanguine est 0,35.

Le 7 mars, apparaît d'emblée une albuminurie s'élevant à 2 gr. 25 (toutes ces mesures ont été effectuées au tube d'Esbach). On ne note ni oligurie, ni œdème.

Le chiffre de l'urée sanguine est 0,38.

On cesse dès lors l'administration d'Allochrysine. Le malade a reçu en tout, à ce moment, 0 gr. 18 de composé aurique.

Le 10 mars, l'albuminurie persiste, variant légèrement autour de 2 gr. Une constante d'Ambard mesurée à ce moment donne un chiffre de 0,06.

Une épreuve à la phénolsulfonéphtaléine donne 35 %.

A partir de ce jour, le malade est mis au régime déchloruré.

Le 15 mars, la fièvre commence à esquisser de larges oscillations atteignant quotidiennement 38° et 39°5. Le malade accuse une céphalée persistante et présente une langue saburrale.

L'albuminurie se maintient à 2 gr. 75.

Le 23 mars, l'albuminurie atteint 5 gr.

La diurèse est conservée, elle reste autour de 1.500 gr. par jour. La température est toujours oscillante, la céphalée persiste, l'asthénie est de plus en plus marquée.

Le 26 mars, l'albuminurie atteint 7 gr. 50.

Le 31 mars, elle atteint 12 gr. La diurèse étant de 2.000 gr.

Le malade, très amaigri, est dans un état grave. Il présente de la dyspnée, de la cyanose des ongles. Sa tension artérielle est extrêmement basse : 9-7 au Vaquez.

Le 3 avril, l'état du malade est toujours le même. Le foie, très augmenté de volume atteint l'ombilic ; il est mou, un peu douloureux.

Des œdèmes malléolaires apparaissent.

Le 6 avril, le chiffre de l'albuminurie, après avoir redescendu à 3 gr. remonte brusquement à 10 puis à 14 gr.

Les œdèmes des membres inférieurs atteignent les cuisses. La rate est nettement percutable. Le malade présente de la diarrhée, une langue dépaillée et une dyspnée persistante.

A partir de ce moment, la température décrit une série d'oscillations descendantes, l'état général ne cesse de s'aggraver et l'albuminurie se maintient entre 4 et 6 gr.

Un dosage des lipides du sang pratiqué à ce moment a donné un chiffre de 14 gr. par litre.

Le malade meurt le 17 avril.

A l'autopsie : les poumons présentent des lésions caséuses bilatérales prédominant au niveau de la moitié supérieure du poumon droit.

Le cœur est d'aspect normal.

Le foie, très hypertrophié pèse 2.900 gr. et présente à la coupe l'aspect de « foie muscade ».

La rate, hypertrophiée pèse 310 gr. Elle est très scléreuse.

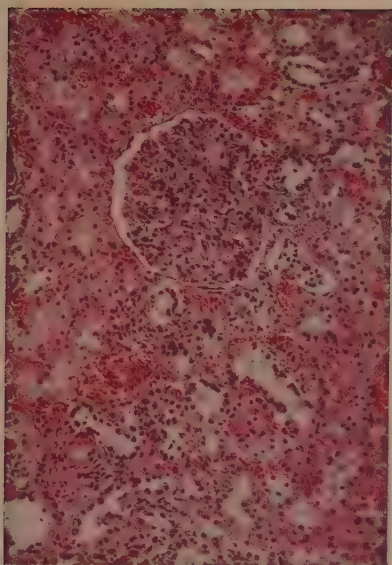


Fig. 1. — Hématéine-éosine.
G : 1/500.

Lésions banales de néphrite subaiguë
en voie de guérison.



Fig. 2. — Chlorure stanneux-éosine.
G : 1/1.500.

Granulations auriques dans les cellules
du revêtement des tubes urinaires.

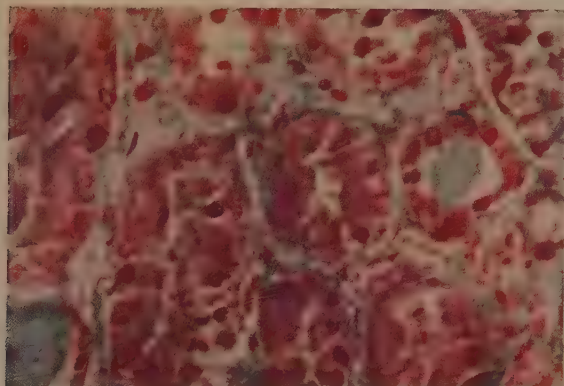


Fig. 3. — Elastine H. G : 1/1.200.

Lésions de néphrite subaiguë tubulaire avec karyolyse
des noyaux qui ont perdu en partie leur chromophilie
et intégrité du stroma.

Les reins, très mous, adhèrent à leur capsule, surtout à gauche. Ils sont hypertrophiés, le gauche (228 gr.) plus que le droit (193 gr.).

Histologiquement, les lésions rénales ont un caractère massif et très accentué. Elles portent aussi bien sur les glomérules que sur les tubes contournés. Ceux-ci sont presque partout méconnaissables. Les bordures en brosse ont partout disparu. Toutes les cellules de l'épithélium apparaissent tuméfiées et atteintes de nécrose ou de dégénérescence granulo-graisseuse. Les débris cellulaires de l'épithélium desquamé encombrant la lumière des tubes. On note un processus généralisé de karyolyse des noyaux qui ont perdu leur chromophilie (1).

Les tubes excréteurs eux-mêmes participent au processus de nécrose qui semble avoir détruit une grande partie de l'organe. Toutefois leur épithélium est mieux conservé et les noyaux sont colorables.

Un très grand nombre renfermant des cylindres hyalins et granuleux.

Les lésions glomérulaires revêtent le même caractère d'intensité, l'endothélium de la capsule de Bowmann a disparu presque partout et le peloton vasculaire est transformé en une masse granuleuse semée de plages de nécrose hyaline où l'on distingue par places quelques noyaux encore assez bien colorés.

Le tissu interstitiel est beaucoup moins touché. En certains points on note seulement un léger œdème qui distend les fibres conjonctives.

Les lésions vasculaires sont également moins intenses. Les petits vaisseaux sont gorgés de sang mais leur paroi paraît intacte bien que l'endothélium ne soit plus reconnaissable ce qui tendrait à faire penser à une *altération cadavérique intense surajoutée*.

On ne note pas d'infiltration leucocytaire dans la lumière des vaisseaux ni dans leur adventice.

En résumé, *toutes réserves faites sur le rôle qu'a joué le processus de putréfaction cadavérique dans la nécrose de l'organe*, ce rein présente des lésions de *néphrite suraiguë* portant surtout sur les tubes contournés et respectant le stroma. Ces lésions rappellent celles que l'on rencontre dans les néphrites toxiques suraiguës telles qu'en produit l'intoxication par le sublimé.

Dans ce chapitre peuvent également se ranger deux observations que nous empruntons à L. BETHOUX.

OBSERVATION V.

(L. BETHOUX, in *Revue de la Tuberculose*, n° 7, juillet 1934, p. 699.)

Sch... Florette, 19 ans, dactylographe, présente une tuberculose pulmonaire fibro-caséuse bilatérale intéressant le sommet droit et la totalité du lobe supérieur gauche. Tension artérielle normale. Poids : 47 kgr.

(1) Voir fig. 3 de la planche hors texte en couleur. A la légende de cette figure lire « *néphrite suraiguë* » au lieu de « *néphrite subaiguë* ».

Le début de la maladie a eu lieu en décembre 1929 par une hémoptysie.

Le 16 juin 1931, l'état local et général s'aggravant, elle entre dans le service ; on institue un traitement par le thiosulfate double d'or et de sodium. Une première injection intra-veineuse de 0 gr. 05 provoque de la diarrhée, on cesse le traitement.

Le 4 août 1931, on essaie de reprendre l'aurothérapie et l'on fait des injections intraveineuses hebdomadaires au nombre de sept : 0 gr. 05, 0 gr. 05, 0 gr. 10, 0 gr. 15, 0 gr. 25, 0 gr. 25, soit un total de 0 gr. 95.

Une diarrhée assez forte oblige le 27 octobre 1931, à abandonner définitivement le traitement.

La malade tousse et crache moins, elle ne présente ni œdème ni albuminurie.

Le 28 janvier 1932, caséification totale du poumon gauche, amaigrissement, température élevée, la diarrhée a persisté ; les urines, peu abondantes (900 à 1.000 cc.) contiennent 2 grammes d'albumine par litre.

Le 23 février, cette albuminurie atteint 16 gr. 50 par litre. L'examen du culot de centrifugation montre la présence de cylindres granuleux, et l'absence de corps biréfringents et de bacilles de Koch.

L'épreuve de l'élimination de la phénolsulfonephtaléine donne un chiffre de 50 %.

L'examen du sang a fourni les données suivantes :

Lipides totaux	18 gr. 70 par litre de sérum
Cholestérol	3 gr. 15 —
Albumines totales	28 gr. —
Sérine	11 gr. —
Globuline	17 gr. —
Urée	0 gr. 25 —

$$\frac{\text{Sérine}}{\text{Globuline}} = 0,64$$

$$\frac{\text{Sérine}}{\text{Lipides}} = 0,62$$

$$\frac{\text{Cholestérol}}{\text{Lipides}} = 0,18$$

Au point de vue clinique, l'œdème est resté très réduit n'intéressant que les malléoles ; il cède en partie au régime déchloruré.

Le 2 mars 1932, l'albuminurie est de 11 gr. par litre et le 15 mars elle n'est plus que de 6 gr. 25.

La diarrhée est abondante, l'abdomen est météorisé et douloureux et on trouve des bacilles de Koch dans les selles.

La malade sort sur sa demande le 29 mars et meurt à son domicile le 31 mars.

OBSERVATION VI.

(L. BETHOUX, in *Revue de la Tuberculose*, idem, p. 700.)

V... Gabrielle, 17 ans, entre au sanatorium-hôtel de La Tronche, le 15 mai 1930, avec une infiltration caséuse du lobe supérieur gauche en voie de ramollissement, ayant débuté en février 1929.

L'expectoration est réduite mais bacillifère, la température atteint 38°-38°5, l'état général est relativement bon, la tension artérielle à 12-7, le poids à 60 kgr.

Le poumon droit paraissant suspect tant cliniquement que radiologiquement, on fait un traitement à la thiochrysine.

Du 25 juin 1930 au 6 avril 1931, elle reçoit 8 gr. 25 en injections intra-veineuses hebdomadaires, en ne dépassant pas la dose de 0 gr. 25.

A ce moment, on suspend le traitement car les urines contiennent 0 gr. 18 d'albumine par litre.

Ce traitement, bien supporté, a produit une réelle amélioration tant au point de vue général que local.

Le 20 juin 1931, reprise du processus ulcératif à gauche : création d'un pneumothorax artificiel de ce côté, évolution normale jusqu'en octobre 1931 où un épanchement pleural apparaît qui augmente progressivement et qui tourne à la purulence, avec nombreux bacilles de Koch.

L'albuminurie persiste toujours, insignifiante à 0 gr. 18, 0 gr. 17.

Le 24 mars 1932, on pratique un oléothorax gauche, mais, entre temps il s'est produit une bilatéralisation dans la région hilaire droite. L'état général est mauvais, la température à 39°.

A partir de ce moment l'albuminurie devient plus importante et le 2 mai 1932 elle atteint 5 gr. 50. Le 16 juin, elle est à 7 gr. les urines diminuent (700 à 800 cc.), un léger œdème malléolaire fait son apparition. Le régime déchloruré, pas plus que le régime hyperazoté combiné à la thyroïdothérapie n'améliorent le syndrome urinaire.

Le dosage de l'urée sanguine donne un chiffre de 0 gr. 30.

L'examen du culot de centrifugation montre des cylindres hyalins et quelques polynucléaires, pas de corps biréfringents, pas de B. K.

La malade meurt le 7 juillet 1932, l'état de putréfaction du cadavre n'a pas permis d'en pratiquer l'autopsie.

B. — LES FORMES ASSOCIÉES A L'AMYLOSE.

Cinq des observations que nous résumons ci-dessous, également relevées dans le beau travail de L. BETHOUX, marquent d'une façon très délicate l'intrication des signes anatomo-cliniques d'amylose et de néphrite toxique. L'examen histologique a montré dans tous ces cas des lésions de néphrite évidentes jointes à une ébauche de réaction amyloïde toujours discrète au niveau des reins, souvent plus intense au niveau du foie et de la rate.

Si, pour L. BETHOUX, la tuberculose pulmonaire ulcéro-fibro-caséuse peut, à elle seule, déterminer toute la gamme de ces lésions polymorphes, il réserve néanmoins au facteur aurique surajouté un rôle très important dans le déclanchement, la fréquence et la gravité de ces accidents.

OBSERVATION VII.

(L. BETHOUX, in *Revue de la Tuberculose*, idem, p. 695.)

B... Maria, âgée de 28 ans, présentait une tuberculose ulcéro-caséuse bilatérale très étendue pour laquelle elle a reçu 9 grammes de thiosulfate double d'or et de sodium en deux ans.

Deux ans après l'interruption du traitement qui a été bien supporté, apparaît une albuminurie qui, de deux grammes par litre atteint 6 et 10 gr.

Le volume des urines est sensiblement normal. Les œdèmes sont discrets, peu influencés par le régime déchloruré.

L'examen du culot de centrifugation montre des cylindres cireux, mais pas de corpuscules biréfringents, pas de B. K.

L'examen du sang donne les résultats suivants :

Lipides totaux.....	8 gr. 20 par litre de sérum
Cholestérol	1 gr. 30 —
Albumines totales.....	72 gr. 50 —
Sérine	30 gr. —
Globuline	42 gr. —
Urée	0 gr. 28 —
$\frac{\text{Sérine}}{\text{Globuline}} = 0,71 \quad \frac{\text{Sérine}}{\text{Lipides}} = 3,65 \quad \frac{\text{Cholestérol}}{\text{Lipides}} = 0,15$	

La malade meurt un an après le début des accidents.

Histologiquement, les reins présentaient des lésions très accentuées de *néphrite subaiguë* avec atteinte des éléments épithéliaux, du stroma et des vaisseaux.

Le foie présentait des lésions d'hépatite grasseuse. Dans les trois viscères, foie, rate et reins, on constatait un début de *dégénérescence hyaline*, sans doute premier stade de *dégénérescence amyloïde*.

Dans aucun des organes examinés n'existait de formations tuberculeuses folliculaires typiques.

OBSERVATION VIII.

(L. BETHOUX, in *Revue de la Tuberculose*, idem, p. 697.)

B... Clarisse, 39 ans, présentait une tuberculose pulmonaire bilatérale d'abord fibro-caséuse, puis secondairement ulcéro-caséuse d'évolution rapide. Elle reçoit 9 grammes de sels d'or en un an, puis lors d'une reprise du traitement, 3 grammes suivis de diarrhée pour laquelle on interrompt les injections.

Neuf mois après cet arrêt du traitement apparaît une albuminurie d'abord réduite à quelques traces. Elle augmente par la suite et atteint de 2 grammes à 8 grammes par litre d'urine. La diurèse est réduite, il existe un peu de diarrhée, des œdèmes très discrets.

L'examen du culot de centrifugation des urines ne révèle ni cylindres, ni corps biréfringents, ni B. K.

L'examen du sang pratiqué au moment de l'apparition de l'albuminurie donne les résultats suivants :

Lipides totaux	11 gr.	par litre de sérum
Cholestérol	3 gr. 57	—
Albumines totales	47 gr. 50	—
Sérine	18 gr. 50	—
Globuline	29 gr.	—
Urée	0 gr. 27	—

$$\frac{\text{Sérine}}{\text{Globuline}} = 0,68$$

$$\frac{\text{Sérine}}{\text{Lipides}} = 1,68$$

$$\frac{\text{Cholestérol}}{\text{Lipides}} = 0,32$$

La malade meurt cinq mois après le début des accidents.

L'examen histologique des reins montre des lésions de *néphrite subaiguë mixte*, avec prédominance de tubulite, et léger degré de *dégénérescence hyaline glomérulaire*.

On constate également une hépatite parenchymateuse accentuée avec dégénérescence hyaline des cellules, début probable de dégénérescence amyloïde, et un certain degré de cirrhose périportale.

Il n'existe pas de dégénérescence graisseuse, pas de lésions folliculaires typiques.

OBSERVATION IX.

(L. BETHOUX, in *Revue de la Tuberculose*, idem, p. 692.)

B... Augusta, 22 ans, était porteuse d'une tuberculose ulcéro-caséuse d'abord unilatérale puis bilatérale, traitée par pneumothorax bilatérale simultané.

A partir de ce moment, a malade reçoit une dose totale de 2 gr. 85 de thiosulfate double d'or et de sodium en injections intraveineuses hebdomadaires. Le traitement est bien supporté.

Six mois après l'interruption du traitement apparaissent simultanément un épanchement purulent dans la cavité du pneumothorax droit et une *albuminurie d'emblée importante* (6 à 15 grammes). La diurèse est sensiblement normale, l'œdème d'abord discret est devenu par la suite assez nítense, il a été amélioré par le régime déchloruré, mais peu modifié par le régime hyperazoté combiné à l'ingestion de poudre de corps thyroïde.

L'examen du culot de centrifugation des urines n'a montré ni cylindres ni corps biréfringents, ni B. K.

L'examen du sang pratiqué un mois après l'apparition de l'albuminurie a donné les renseignements suivants :

Lipides totaux	17 gr. 10	par litre de sérum
Cholestérol	5 gr. 77	—
Albumines totales	42 gr.	—
Sérine	27 gr.	—
Globuline	15 gr.	—
Urée	0 gr. 27	—

$$\frac{\text{Sérine}}{\text{Globuline}} = 1,8$$

$$\frac{\text{Sérine}}{\text{Lipides}} = 1,66$$

$$\frac{\text{Cholestérol}}{\text{Lipides}} = 0,33$$

La malade meurt quatre mois après l'apparition de l'albuminurie.

Histologiquement, on constate l'existence de lésions de dégénérescence amyloïde très accentuée dans la rate, moins marquée dans le foie, à peine ébauchées dans les reins au niveau des glomérules.

Il existe de plus des lésions banales de *néphrite subaiguë mixte* sans lésions folliculaires typiques.

OBSERVATION X.

(L. BETHOUX, in *Revue de la Tuberculose*, idem, p. 693.)

C... Marguerite, âgée de 29 ans, présentait une tuberculose pulmonaire ulcéro-caséuse du sommet gauche secondairement bilatéralisée.

Elle reçoit une première fois 9 gr. 50 de thiosulfate double d'or et de sodium en injections intraveineuses en un an sans incident.

Puis, au cours d'une reprise du traitement, après la quatrième injection, apparaissent des traces d'albumine dans les urines qui s'effacent après l'interruption de la médication.

Un an après, l'albuminurie réapparaît spontanément et atteint 5 à 12 grammes par litre. Elle s'accompagne d'un œdème modéré qui remonte jusqu'aux genoux et qui restera réduit, à peine modifié par le régime déchloruré ou hyperazoté avec traitement thyroïdien.

L'examen du culot de centrifugation montre la présence de cylindres épithéliaux et granuleux, de quelques polynucléaires, d'hématies et de corps biréfringents. On ne trouve pas de B. K.

L'examen du sang pratiqué dès le début de l'albuminurie donne les résultats suivants :

Lipides totaux	14 gr.	par litre de sérum
Cholestérol	4 gr. 62	—
Albumines totales	55 gr.	—
Sérine	12 gr.	—
Globuline	43 gr.	—
Urée	0 gr. 30	—
$\frac{\text{Sérine}}{\text{Globulines}} = 0,28$	$\frac{\text{Sérine}}{\text{Lipides}} = 0,85$	$\frac{\text{Cholestérol}}{\text{Lipides}} = 0,30$

La malade décède cinq mois après le début des accidents.

Histologiquement, on constate des lésions de dégénérescence amyloïde très réduites dans la rate et au niveau des reins. Le foie n'en présente pas, par contre, il est atteint de dégénérescence nodulaire graisseuse typique.

Les reins montrent des lésions de *néphrite subaiguë mixte* et même chronique, sans formations folliculaires typiques avec un très léger degré de dégénérescence amyloïde.

OBSERVATION XI.

(L. BETHOUX, in *Revue de la Tuberculose*, idem, p. 696.)

M... Athénaïs, 27 ans, présentait une tuberculose pulmonaire ulcéro-caséeuse bilatérale et évolutive.

On essaie un traitement aurique par le thiosulfate double d'or et de sodium qui est mal supporté. L'albuminurie apparaît dès la cinquième injection après une dose totale de 0 gr. 45 de médicament.

Cette albuminurie de 0 gr. 60 s'accroît rapidement jusqu'à 5 et 12 gr. La diurèse est très réduite, les œdèmes sont discrets.

L'examen du culot de centrifugation montre quelques cylindres granuleux mais pas de corps biréfringents ni de B. K.

L'examen du sang pratiqué au début de l'albuminurie montrait :

Lipides totaux	16 gr.	par litre de sérum
Cholestérol	3 gr. 78	—
Albumines totales	40 gr. 75	—
Sérine	26 gr.	—
Globuline	14 gr. 75	—
Urée	0 gr. 27	—

$$\frac{\text{Sérine}}{\text{Globuline}} = 1,75$$

$$\frac{\text{Sérine}}{\text{Lipides}} = 1,62$$

$$\frac{\text{Cholestérol}}{\text{Lipides}} = 0,23$$

Cinq jours avant la mort un nouvel examen a montré :

Lipides totaux	16 gr.	par litre de sérum
Cholestérol	3 gr. 78	—
Albumines totales	24 gr.	—
Sérine ^{ss}	9 gr. 75	—
Globuline ^{ss}	14 gr. 25	—
Urée	0 gr. 27	—

Seul le rapport $\frac{\text{Sérine}}{\text{Globuline}}$ avait varié : 0,68.

Histologiquement, on constate l'existence d'une néphrite subaiguë mixte en évolution avec début de dégénérescence hyaline glomérulaire.

Il existe des lésions d'hépatite graisseuse à tendance nodulaire sans dégénérescence amyloïde.

Au niveau de la rate on constate une dégénérescence amyloïde très accentuée.

On ne trouve pas de formation folliculaire typique dans ces trois viscères.

A un degré de plus, nous observons les véritables amyloses pures déclanchées par la médication aurique telles qu'elles sont décrites dans les deux observations publiées par MM. Pierre SALLES et J. BRAILLON que nous résumons ci-dessous.

OBSERVATION XII.

(P. SALLES et J. BRAILLON, in *Revue de la Tuberculose*, n° 3, mars 1933, p. 292, séance du 14 janvier 1933.)

Mme J... Germaine, 36 ans, entre à l'hôpital Cochin le 15 juillet 1932. Elle a présenté il y a sept ans un pneumothorax spontané gauche bientôt suivi d'un épanchement purulent qui s'est évacué par vomique. L'examen montre qu'il persiste une poche pleurale à contenu pyo-aérique en communication avec une bronche. L'expectoration est bacillifère.

Devant l'intégrité complète du poumon droit on propose une thoracoplastie qui est refusée par la malade.

Elle quitte le service et y revient le 22 octobre. Son état s'est aggravé, il s'est fait dans le poumon droit une dissémination nodulaire.

On institue alors un traitement par les sels d'or. Une injection de 0 gr. 25 de Crisalbine est pratiquée le 29 octobre, une seconde de 0 gr. 50 le 2 novembre.

Une albuminurie à deux grammes par litre apparaît aussitôt, s'accompagnant d'œdèmes moyennement volumineux, mous, indolores, au niveau des membres inférieurs. La malade se plaint de douleurs gastriques, de vomissements ; sa bouche est sèche. Les urines (1.250 cc. en 24 heures) sont d'apparence et de couleur normales.

L'examen du culot de centrifugation montre quelques rares éléments cellulaires, quelques polynucléaires altérés, pas de cylindres.

La tension artérielle est de 12-6 au Vaquez.

L'urée sanguine de 1 gr. 12 par litre.

Au cours de l'évolution, les œdèmes augmentent légèrement, très peu influencés par le régime déchloruré. L'albuminurie atteint 7 grammes, un nouveau dosage de l'urée sanguine donne 1 gr. 46 par litre de sérum.

La malade tombe dans une torpeur qui augmente progressivement et meurt le 2 décembre dans le coma.

A l'autopsie la réaction macroscopique de l'amylose pratiquée sur le foie, la rate et les reins, se montre très nettement positive.

Histologiquement, au niveau des reins, les colorations spéciales mettent nettement en évidence des dépôts amyloïdes autour des artérioles de la corticale et dans les glomérules. Ces dépôts sont surtout abondants dans la médullaire et infiltrent les espaces compris entre les tubes urinaires.

Il existe d'autre part, une importante sclérose interstitielle. *Au niveau du foie*, on constate une dégénérescence graisseuse massive avec, par places, d'importants dépôts amyloïdes.

Dans la rate, les dépôts amyloïdes prédominent autour des branches artérielles. Il en existe également dans les surrénales, entre les fibres musculaires cardiaques.

OBSERVATION XIII.

(P. SALLES et J. BRAILLON, in *Revue de la Tuberculose*, idem, p. 294.)

M^{me} G..., 52 ans, entre à Cochin le 13 juillet 1932.

Elle est atteinte de rhumatisme chronique déformant depuis une vingtaine d'années et présente une tuberculose pulmonaire nodulaire du poumon gauche qui évolue depuis un an environ.

En présence de ces lésions pulmonaires et des manifestations articulaires importantes que présente la malade, on décide de pratiquer un traitement aurique. Elle reçoit en tout huit injections intra-musculaires de lipaurol représentant une dose totale de 0 gr. 80 d'or.

Ce traitement semble améliorer la malade, mais le 28 août, apparaît un peu d'œdème des membres inférieurs et de la région lombaire.

Les urines sont peu abondantes (800 cc.), foncées, elles renferment 4 grammes d'albumine par litre.

La tension artérielle est de 14,5/9 au Vaquez.

L'urée sanguine à 0,45 pour 1.000.

Malgré le régime déchloruré, les œdèmes loin de s'amender, augmentent progressivement. Ils infiltreront bientôt tous les téguments, la malade accuse une vive dyspnée, l'inappétence est à peu près complète.

Les urines restent peu abondantes : 500, 600 cc. par jour ; un nouveau dosage de l'urée sanguine montre 2 gr. 10 par litre.

La mort survient le 11 novembre dans le coma.

A l'autopsie, les reins sont d'aspect cireux à la coupe, le foie glacé, la rate présente à la coupe les classiques « grains de sagou ».

La réaction macroscopique de l'amylose pratiquée sur ces trois viscères est positive.

Histologiquement, on constate au niveau des reins, des dépôts amyloïdes très abondants dans la corticale, notamment autour des artérioles et dans les glomérules, dont certains sont complètement envahis.

Les dépôts amyloïdes sont beaucoup plus discrets dans la médullaire. Il existe d'ailleurs un degré assez important de sclérose interstitielle.

Au niveau du foie, on constate des plages de dégénérescence graisseuse et des dépôts amyloïdes discrets autour des branches artérielles.

Dans la rate, il existe quelques dépôts amyloïdes autour des artérioles.

Au sujet de ces deux observations a eu lieu, à la Société de Tuberculose, une discussion fort intéressante sur le rôle de la médication aurique dans le déterminisme de ces accidents.

Le Prof. LEMIERRE a insisté sur le fait que le traitement a déterminé une poussée de néphrite aiguë avec azotémie qui a précipité l'évolution d'une sclérose amyloïde latente et bien supportée. Le facteur médicamenteux semble avoir joué ici le même rôle qu'une de ces infections intercurrentes aiguës telles qu'elles ont été signalées

par TROISIER, LEMIERRE et MAHOUEAU, à la suite desquelles l'évolution d'une sclérose amyloïde jusqu'alors bien tolérée, se fait rapidement vers la mort.

M. DOUBROW soulève à ce sujet l'hypothèse d'une action de la molécule sulfureuse des composés auriques sur les colloïdes du sang en état d'équilibre instable, provoquant la précipitation de la substance amyloïde.

Nous signalons un peu à part l'observation de MM. CORDIER, CROIZAT et GRIFFON (in *Lyon Médical*, 29 octobre 1929).

OBSERVATION. XIV.

Il s'agit d'un tuberculeux de 24 ans auquel on pratiqua une première série de sels d'or de 3 gr. 50 sans aucun incident.

Un an après, on tente de reprendre la médication au même taux. Trois jours après la dernière injection l'*albuminurie* apparaît et atteint de 7 à 8 grammes par litre.

Elle s'accompagne d'œdèmes très développés à type d'anasarque et d'une augmentation de volume du foie et de la rate.

La diurèse est de 3 litres par 24 heures.

Le sérum sanguin était lactescent et présentait une augmentation considérable des lipides qui, malheureusement, n'ont pas été dosés, les autres éléments existaient au taux suivant :

Albumines totales	67 gr. 45 par litre de sérum
Cholestérol	3 gr. 13 —
Chlorures	3 gr. 33 —
Urée	0 gr. 30 —

Histologiquement, les reins très abîmés, ne permettaient pas de déductions histologiques très fines. On ne constatait pas de réaction interstielle importante, mais il existait un très léger épaississement de la capsule des glomérules et des dépôts amyloïdes prédominant au niveau de ces mêmes glomérules.

Au niveau du foie, on constatait d'énormes lésions amyloïdes, plus discrètes dans la rate.

Cette observation qui se caractérise au point de vue histologique par l'existence de lésions amyloïdes indiscutables, présente, au point de vue clinique, de curieuses ressemblances avec ces néphroses lipoidiques décrites par de nombreux auteurs chez des tuberculeux non traités par les sels d'or (ACHARD, CODOUNIS et HOROWITZ, LABBÉ et BOULIN, AZERAD et JUSTIN-BESANÇON, TROISIER, LÉON BERNARD et PARAF, L. BETHOUX).

OBSERVATION XV.

(F. COSTE, M^{lle} P. GAUTHIER-VILLARS et B. KREIS,
in *Bull. de la Soc. Méd. Hôp. de Paris*, p. 1744, 1934).

Un tuberculeux atteint de pyopneumothorax reçoit 5 centigrammes de crisalbine. Alors qu'il avait toujours auparavant des urines normales, on constate dès le lendemain de l'injection de l'œdème et une albuminurie d'une dizaine de grammes qui persiste, inchangée jusqu'à la mort. La diarrhée, les vomissements, la torpeur complètent le tableau clinique. Les protides sont diminués à un premier examen, normaux ensuite, mais le quotient albumineux reste très abaissé. Le culot urinaire contient des cylindres hyalins et, une fois seulement, de rares cylindres granuleux. La mort survient en un mois.

L'autopsie montre une amylose rénale localisée aux glomérules, sans lésion de néphrite. Le tissu interstitiel du rein est normal, sans sclérose. Les vaisseaux sont normaux, sans altérations pariétales, ni congestion, ni suffusions hémorragiques. Au total aucun signe de sclérose rénale permettant de rattacher le processus amyloïde à une néphrite antérieure.

Telle est, très résumée, cette observation essentielle. Elle pose de la façon la plus précise le problème des rapports de l'amylose et de l'intoxication aurique.

Il est vraisemblable que certaines amyloses longtemps latentes peuvent être révélées par un processus de néphrite aiguë, infectieuse ou toxique. Les faits rapportés par M. LEMIERRE sont sur ce point très démonstratifs.

Mais F. COSTE et ses collaborateurs sont plutôt portés à penser avec raison, que dans leur cas il n'existait pas d'amylose avant l'injection de sels d'or. Ce serait l'injection de crisalbine et plus particulièrement l'introduction dans l'organisme des éléments soufrés de ce composé qui auraient déterminé une précipitation importante et quasi instantanée de substance amyloïde au niveau du rein.

Les choses se seraient passées de la même façon que dans l'expérience de LETTERER qui réussit à déterminer une amylose aiguë à la souris par injection de soufre colloïdal.

F. COSTE considère que ce processus amyloïde — plus ou moins marqué selon les cas — déclenché par l'injection de sels d'or, jouerait un rôle important dans la pathogénie de certaines néphrites auriques dites par intolérance. Il va jusqu'à demander s'il ne serait pas utile de faire systématiquement précéder l'institution d'un traitement aurique d'une épreuve au Rouge Congo.

Mais l'épreuve de Paunz a-t-elle réellement une valeur absolue ? La lecture de notre observation III permet d'en douter.

Quant au mécanisme intime de la précipitation de la substance amyloïde sous l'influence d'une injection de crisalbine, nous ne l'aborderons pas ici. F. COSTE insiste longuement sur les considérations pathogéniques que soulève l'étude de son observation. Nous renvoyons le lecteur à son exposé.

Nos connaissances sur la nature et les conditions de production de la substance amyloïde sont encore trop imprécises et s'écartent trop nettement du cadre de cet exposé pour que nous leur consacrons de plus longs développements.

C. — FORME A TYPE DE NÉPHRITE AIGÜE ŒDÉMATEUSE

Nous transcrivons *in extenso* la seule observation que nous connaissons à l'heure actuelle. Elle provient de l'hôpital-sanatorium de Brévannes et a été publiée à la Société Médicale des Hôpitaux à la séance du 7 décembre 1934.

Alors que, dans les formes précédentes, l'albuminurie était le symptôme majeur, le tableau clinique est dominé ici par l'apparition d'œdèmes importants, l'albuminurie demeurant absente ou très discrète.

OBSERVATION XVI.

H... Germain, âgé de 29 ans, éthylique avéré, présente en juillet 1929 des signes d'imprégnation tuberculeuse.

Pendant deux ans, il se soigne chez lui et, d'octobre 1931 à janvier 1932, il reçoit 3 grammes de crisalbine.

A la fin de cette première série qui n'est suivie d'aucune amélioration sensible dans son état, il entre à Andral où l'analyse des urines révèle la présence d'un gramme d'albumine par litre.

En août 1932, il est hospitalisé à Brévannes avec une tuberculose pulmonaire bilatérale largement excavée à droite, une expectoration bacillifère et un état général relativement conservé.

On ne trouve à ce moment ni sucre, ni albumine dans les urines.

Urée sanguine à.....	0,51
Bordet-Wassermann.....	Négatif.

On tente alors de reprendre le traitement aurique. Le malade reçoit trois premières injections de crisalbine à doses croissantes à la suite des-

quelles il expectore quelques crachats hémoptoïques. On continue néanmoins lorsque, parvenu à la dose de 1 gr. 75, l'analyse d'urine, systématiquement pratiquée avant chaque injection, révèle à nouveau la présence d'une albuminurie à 0 gr. 15.

Cette albuminurie disparaît en un mois. On reprend le traitement aurique que l'on suspend encore à la réapparition d'une albuminurie d'ailleurs indosable.

A ce moment le malade a reçu une dose totale de 5 gr. 50 d'or depuis le début de son affection.

L'apparition de cette légère albuminurie s'accompagne d'une poussée fébrile à 38°5 et d'une douleur dans la fosse iliaque gauche où l'examen clinique révèle l'augmentation de volume du rein gauche.

Deux jours après, l'albuminurie a disparu, nous assistons au développement d'une néphrite aiguë à prédominance œdémateuse.

Le malade présente un visage cyanosé et une dyspnée fort gênante. A l'examen on trouve de l'œdème palpébral et susmalléolaire et un abdomen légèrement augmenté de volume.

Les bruits du cœur son rapides, irréguliers et sourds.

La tension artérielle est à 9-7 au Vaquez.

Les poumons sont envahis sur toute leur étendue par des râles fins, sous-crépitaux.

Les urines sont rares (250 cc.) non albumineuses. Le culot de centrifugation montre des polynucléaires altérés.

Urée sanguine à	0,55
Constante d'Ambard à	0,88

Malgré le traitement, la néphrite continue à évoluer. La fièvre au cours d'un accès de délire et de dyspnée intense atteint 40°. Les signes se précisent, le visage devient de plus en plus bouffi, l'ascite est constituée, le cœur présente un bruit de galop, le poids augmente de 6 kilogrammes.

La diète, la purgation et la saignée améliorent rapidement le malade. En quinze jours, la néphrite a évolué, l'œdème et l'ascite disparaissent.

Les urines sont abondantes (2 litres), toujours non albumineuses. Le culot de centrifugation révèle la présence de poly et de mononucléaires, ainsi que des cylindres granuleux.

L'urée sanguine est à 0,43.

Le mois suivant, l'état du malade étant toujours satisfaisant, on étudie chez lui l'élimination des chlorures. Après trois jours de diète lactée, on administre pendant sept jours consécutifs au malade 10 grammes de chlorure de sodium par jour.

Ce n'est qu'au septième jour de l'épreuve que le malade rétablit son équilibre chloruré. Son élimination est donc retardée de quatre jours. Au cours de l'expérience, une lame d'ascite réapparaît et persiste pendant quelques jours.

A ce moment, les urines sont toujours exemptes d'albumine, mais présentent des cylindres granuleux et des polynucléaires.

Urée sanguine à	0,59
Constante d'Ambard à	0,13.

Le malade était en pleine voie d'amélioration clinique quand, le 31 mars le décès survient par hémoptysie foudroyante.

L'autopsie a montré un foie légèrement augmenté de volume, mais surtout deux reins congestionnés à capsule un peu adhérente. Le droit mesurait 12 centimètres de hauteur, 6 de largeur et 4 d'épaisseur. Il pesait 164 grammes. Le gauche mesurait 13 centimètres de hauteur, 7 de largeur et 4,5 d'épaisseur. Son poids était de 192 grammes.

L'examen histologique des reins nous a révélé (1) :

1° Une congestion généralisée de l'organe avec légère augmentation du volume des glomérules et présence d'hématies dans les artérioles.

On ne note par ailleurs aucune lésion glomérulaire.

2° L'épithélium des tubes contournés est le siège d'une desquamation caractéristique d'une néphrite aiguë. On reconnaît la présence de cylindres épithéliaux.

3° On trouve, disséminés dans le parenchyme, de petits amas de cellules mononucléées et des plasmocytes de constatation banale au cours de toute néphrite, mais aucune organisation spécifique rappelant le follicule ou la cellule géante.

Quelques cellules en voie de dégénérescence présentent des noyaux pycnotiques. Pas de trace de sclérose.

En résumé, il s'agit d'une néphrite épithéliale aiguë typique en voie de régression.

La recherche histo-chimique de l'or a été faite au moyen de la réduction par le chlorure stanneux, méthode employée par M^{lle} GAUTHIER-VILLARS, dans l'étude histo-chimique des néphrites auriques expérimentales.

Elle nous a révélé la présence de granulations auriques incluses dans le revêtement épithélial de quelques tubes urinifères.

Le dosage chimique de l'or contenu dans les reins a été pratiqué selon la méthode que M. MEREJKOSKY a récemment mise au point.

Après la destruction sulfonitrique de la matière organique, l'acide sulfurique en excès est éliminé ; l'or qui précipite est dissous dans de l'eau régale. Au moyen du réactif de Feigl, en solution alcaline, on produit avec cet or un précipité de laque vivement coloré en rouge que l'on maintient en suspension colloïdale grâce à de la gélose. On compare la teinte ainsi obtenue avec une série de tubes témoins contenant des quantités d'or connues.

La quantité d'or totale trouvée dans les deux reins atteignit 11 mgr. 5.

De cette observation nous tirons deux ordres de conclusions :

1° Il s'agit d'un malade qui, par deux fois, a présenté une albuminurie au cours d'un traitement aurique. Deux fois, on a passé outre pour aboutir au développement d'une néphrite aiguë oedémateuse. Ainsi, nous semble-t-il démontré que la constatation d'une albuminurie au cours d'une série d'injections doit faire immédiatement interrompre le traitement. Le bénéfice que l'on peut tirer de la chry-

1. Figures 1 et 2 de la planche hors texte en couleurs.

sothérapie est trop modeste pour que l'on puisse se permettre d'exposer les malades à des accidents viscéraux aussi importants ;

2° Les lésions histologiques que nous avons observées sont celles d'une néphrite aiguë en voie de régression, néphrite épithéliale typique. Les coupes histologiques montrent l'existence de granulations auriques intra-cellulaires situées électivement au niveau des cellules épithéliales des tubes urinifères. Ces lésions histologiques reproduisent très exactement celles qu'ont pu provoquer chez le lapin MM. VALLÉRY-RADOT, GILBRUN et M^{lle} GAUTHIER-VILLARS et que nous étudions plus loin.

Il n'existait au niveau du rein aucun signe histologique de néphrite chronique, pas de lésion spécifiquement tuberculeuse, pas de signes de dégénérescence hyaline ou de surcharge amyloïde.

On ne peut donc considérer ici, comme le faisait BEYTOUT, qu'il s'agit d'une néphrite banale survenue à l'occasion d'un traitement par les sels d'or, mais, au contraire, d'une néphrite exclusivement et spécifiquement aurique.

A l'occasion de la discussion de cette observation, à la Société médicale des Hôpitaux, le 7 décembre 1934, COSTE a rapporté la curieuse histoire suivante :

OBSERVATION XVII.

Un malade âgé de 50 ans, pris au début de sa maladie pour un rhumatisant, présentait une arthrite chronique du genou qui se révéla de nature tuberculeuse au cours du traitement (formation d'un abcès froid dont le pus tuberculisa le cobaye).

En deux mois il reçut une dose totale de 4 gr. 50 de Solganal B huileux. Il fit d'abord un zona suivi d'une érythrodermie. Cette dernière s'accompagna d'une oligurie extrême, d'une albuminurie à deux grammes et d'une ascension rapide de l'azotémie qui aboutit à la mort en quelques jours.

L'examen histologique a montré l'existence d'une néphrite épithéliale aiguë, avec lésions cellulaires intenses de l'épithélium des tubes contournés, desquamation et cylindres dans la lumière des tubes. Ces lésions étaient généralisées à l'ensemble du système excréteur. Les glomérules étaient congestionnés, hémorragiques par places, les capsules de Bowman étaient légèrement altérées. Le tissu interstitielle présentait peu de modifications. On constatait l'existence d'un léger degré d'endarterite des petits vaisseaux, sans doute antérieure aux lésions épithéliales, mais ayant pu les favoriser.

C. — FORMES HÉMATURIQUES

Il semble que ce soit WURTZEN qui ait le premier attiré l'attention en 1928 sur deux cas d'hématuries survenues à la suite de chrysothérapie.

GIANNI en a rapporté un cas particulièrement grave en 1932.

OBSERVATION XVIII.

(GIANNI, in *Gazz. degli osp.*, t. LIII, n° 13, 27 mars 1932, p. 388-394.)

Il s'agissait d'un malade tuberculeux auquel on avait administré un traitement aurique très prudent. Il avait reçu 0 gr. 33 de Lopion lorsque l'hématurie fit son apparition.

Cette hématurie persista avec ténacité, une séparation des urines montra qu'elle était bilatérale. Elle s'accompagnait d'oligurie et d'une albuminurie légère qui apparaissait de manière inconstante.

L'azotémie était normale et la perméabilité rénale satisfaisante. On ne constatait pas d'hypertension artérielle.

L'examen des urines n'a pas montré la présence de B. K.

Après avoir discuté longuement sur l'origine de cette hématurie, et après avoir repoussé la possibilité d'un accident d'origine tuberculeuse, étant donné la gravité, inhabituelle aux hématuries tuberculeuses, la bilatéralité du saignement et l'absence de B. K. dans les urines, GIANNI admet qu'elle relevait plus probablement d'une glomérulo-néphrite toxique, l'or ayant exercé une action hémorragique sur l'épithélium vasculaire du rein.

Nous rapprocherons de cette observation l'histoire du malade suivant :

OBSERVATION XIX.

(Obs. inédite qui nous a été aimablement communiquée par le Dr DESMARQUEST D'ABLON (S. et O.).)

M. X..., 30 ans, est soigné en ville depuis de longues années pour une tuberculose pulmonaire non évolutive avec bon état général. Le Dr DESMARQUEST avait entrepris une cure aurique légère au moyen d'injections intraveineuses de Crysiodal pratiquées à intervalles éloignés. Aucun incident ne s'était manifesté lors des premières injections.

Le jeudi 13 décembre 1934, le malade se rend comme à l'habitude chez son médecin qui pratique l'injection. Une demi-heure après, il est pris

de frissons avec malaise général, courbatures de la nuque, céphalée, vomissement et diarrhée. La température atteint 40°.

Le lendemain, tous ces symptômes ont disparu, seule la température se maintient à 39°. Le malade se plaint de douleurs lombaires sans que l'examen somatique révèle aucune particularité.

Les urines sont couleur bouillon sale. La réaction de Meyer et de Weber pratiquées sur elles est positive.

L'albuminurie atteint 1 gr. 50.

Le 15 décembre, la température est revenue à la normale. Les urines ont un aspect presque normal, l'albuminurie est à 1 gr. 25.

Le 18 décembre, les urines ont toujours un aspect normal et, malgré l'albuminurie persistante, le malade tient à reprendre ses occupations.

L'albuminurie a persisté encore quelque temps. Au début de janvier 1935, elle n'atteignait plus que 0 gr. 20 et, à la fin de ce mois, elle avait complètement disparu. L'examen des urines n'avait plus, d'autre part, révélé aucune trace de sang ni de pus depuis l'accident primitif.

Il manque à cette observation un certain nombre de renseignements difficiles à obtenir chez un malade de clientèle. Cependant, telle quelle elle peut être utilement rapprochée de celle de GIANNI. Il est fort probable que l'action hémorragique de l'or jointe à l'action congestive de l'iode (le crysiodal est un composé d'or (0,055 %), d'iode (7 %) et de cadmium) ait eu un rôle décisif dans le déterminisme de cette véritable « épistaxis rénale » heureusement restée sans séquelles.

E. — LES GLYCOSURIES AURIQUES

Il convient de distinguer dans l'étude de ces formes dont les cas sont en nombre très restreint deux sortes de glycosuries :

- 1° les glycosuries par hyperglycémie ;
- 2° les glycosuries rénales sans hyperglycémie.

1° En ce qui concerne le premier groupe, il faut insister sur le fait étudié par G. BORDING et SÉCHER en 1929, à savoir que l'injection de n'importe quelle toxine ou microbe est capable de déterminer une hyperglycémie momentanée. Si les injections de sanocrysine pratiquées chez des animaux normaux ne semblent pas avoir influencé le taux de leur glycémie, ces mêmes injections pratiquées chez des animaux et chez l'homme tuberculeux ont pu, dans certains cas, déterminer une augmentation du taux du sucre sanguin. Selon ces auteurs, cette hyperglycémie dépendrait de la nature des lésions tuber-

culeuses, elle relèverait d'une intoxication de l'organisme par les toxines bacillaires et serait à rapprocher des hyperglycémies considérables que l'on a pu observer à la suite d'injection de tuberculine.

WURTZEN et TÖRRING ont signalé quelques-uns de ces cas qui, malgré tout, restent rares.

2° D'autre part, on peut observer un véritable « diabète rénal » par néphrite, réalisant les quatre caractères fondamentaux exigés par le Prof. RATHERY pour poser un diagnostic de diabète rénal vrai : existence d'une glycosurie non influencée par l'ingestion de glucose, glycémie normale ou inférieure à la normale, réaction normale à l'épreuve de l'hyperglycémie provoquée.

Tel est le cas du malade suivant :

OBSERVATION XX.

(Pierre BOURGEOIS, J. LOIREAU et J.-C. GIRAUD, Communication faite à la Société médicale des Hôpitaux à la séance du 1^{er} juin 1934.)

A. R..., âgé de vingt-trois ans, est atteint de tuberculose pulmonaire bilatérale, excavée à gauche, actuellement peu évolutive, apyrétique, dont le début remonte à trois ans.

Le 17 novembre 1933, on commence la crisalbine. A cette date, les urines ne présentent ni sucre, ni albumine et l'urée sanguine est à 0 gr. 50. La crisalbine est continuée jusqu'au 5 février 1934. De 0 gr. 05 (dose initiale) on atteint, à la sixième injection, la dose de 0 gr. 50 répétée alors deux fois par semaine.

Jusqu'au 5 février, le malade supporte très bien cette dose de 1 gramme par semaine : ni sucre, ni albumine dans les urines, aucun incident aurique.

Le 9 février, le malade arrive à la fin de sa série d'injections et totalise la dose importante de 9 gr. 05 de crisalbine. L'examen des urines, pratiqué systématiquement avant chaque injection, révèle une importante glycosurie à l'examen qualitatif. On ne pratique pas la dernière injection de crisalbine. Le malade qui ne ressent d'ailleurs aucun trouble fonctionnel particulier est mis à un régime modéré comprenant : 250 grammes de lait, 250 grammes de viande, 200 grammes de pommes de terre, 50 grammes de beurre, 100 grammes de fromage, légumes verts midi et soir.

Le 11 février, la glycosurie atteint 18 gr. 50 par litre et 20 gr. 55 par vingt-quatre heures. L'urée sanguine s'élève à 0 gr. 60.

Du 11 au 21 février, la glycosurie est retrouvée chaque jour à l'examen qualitatif.

Le 21 février, les examens sont à nouveau pratiqués et révèlent : une glycosurie à 3 gr. 80 par litre et 6 gr. 08 par vingt-quatre heures, l'absence d'acide diacétique. La mesure de la glycémie donne un chiffre de 1 gr. 14 de glucose par litre.

Par ailleurs : l'urée sanguine est à 0 gr. 69, la constante d'Ambard à 0,28 et dans les urines recueillies par sondage, on trouve quelques cellules épithéliales, mais pas d'albumine.

Le 1^{er} mars, la glycosurie est de 0 gr. 70 par litre, 10 gr. 05 par vingt-quatre heures.

Le 4 mars, elle baisse à 3 gr. 40 par litre et 4 gr. 80 par vingt-quatre heures alors que la glycémie est à 0 gr. 93.

L'urée sanguine s'élève encore à 0 gr. 57 ; la constante d'Ambard est à 0,15 ; le rapport azotémique = $\frac{0,265}{0,33} = 0,8$.

Le 13 mars, la glycosurie est à 2 gr. 40 par litre ; 4 gr. 20 par vingt-quatre heures.

L'examen du culot de centrifugation révèle dans les urines quelques cylindres granuleux et de nombreuses cellules rondes.

L'épreuve de l'hyperglycémie provoquée donne les résultats suivants :

Glycémie à jeun	0 gr. 77
Ingestion de 50 gr. de glucose 1/2 heure après.....	0 gr. 89
— 1 heure après	1 gr. 06
— 1 h. 1/2 après.....	1 gr. 20
— 2 heures après	0 gr. 85
— 2 h. 1/2 après.....	0 gr. 75

L'épreuve de l'hyperglycémie provoquée est donc normale.

Le 23 mars, les urines ne contiennent plus de glucose, la glycémie est à 0 gr. 84, l'urée sanguine s'abaisse à 0 gr. 45, la constante d'Ambard à 0,092.

Depuis : disparition complète de la glycosurie. Il ne persiste aucun trouble fonctionnel rénal.

De cette observation peuvent être tirées les conclusions suivantes :

1^o Il s'agit d'un diabète rénal transitoire, mais authentique, puisque le taux de la glycémie plusieurs fois contrôlé n'a pas dépassé 1 gr. 14 et que l'épreuve de l'hyperglycémie provoquée a donné une réponse normale. A aucun moment cette glycosurie ne s'est accompagnée de polyurie, de polydipsie ou d'aucun autre signe de diabète sucré.

2^o Ce diabète rénal est survenu à la suite d'un traitement médicamenteux dont on connaît l'action sur l'épithélium rénal. Il s'est accompagné d'élévation du taux de l'urée sanguine et de celui de la constante d'Ambard ainsi que de la présence de cylindres granuleux dans les urines. Il est donc prouvé que, dans ce cas particulier, le diabète rénal est le fait d'une véritable néphrite.

3^o Les doses élevées de sel d'or injecté, la dose totale très impor-

tante (9 gr.) classent sans hésitation possible cette néphrite parmi les accidents véritablement toxiques. Dans ce cas clinique, la crisalbine a eu une action identique à celle de la phlorhidzine qui, chez l'animal, agit électivement sur le rein pour abaisser le seuil du glucose.

F. — LES POLYURIES AURIQUES

Certains auteurs ont pu observer de véritables polyuries dues à l'or. SCHEEL rapporte l'observation d'un de ces cas où l'on a pu compter 3 à 4 litres d'urines par jour.

J. LEITNER en rapporte également un cas où, après chaque injection, on observait une polyurie sans albuminurie, sans réaction cytologique dans les urines. Il continua néanmoins la thérapeutique en augmentant progressivement la dose initiale. La polyurie persista avec ses mêmes caractères de bénignité et l'état du malade s'améliora. LEITNER propose d'expliquer ce cas par l'hypothèse d'une excitation rénale due au médicament.

G. — LES ANURIES AURIQUES

Elles furent au début de la chrysothérapie un élément de crainte et un appel à la prudence dans le maniement des sels d'or.

AMEUILLE et HINAULT en ont observé trois cas qui, selon eux, devraient être considérés non pas comme des anuries vraies mais comme des rétentions d'urine momentanées, peut-être dues à une sorte d'énanthème urétral. Elles ne rentreraient donc pas dans le cadre de cette étude.

II. — LES ALBUMINURIES AURIQUES SIMPLES

Nous avons vu que l'albuminurie survenant au cours du traitement aurique a été observée pour ainsi dire, dès les premières heures de la chrysothérapie.

K. SÉCHER et C. H. WURTZEN qui expérimentaient parmi les premiers la Sanocrysine déclarent que l'albuminurie est fréquente après les injections d'or, si fréquente même que, pratiquement, tous les malades traités présentent tôt ou tard une poussée d'albuminurie.

L'importance de cette albuminurie est essentiellement variable, sa constatation, selon ces auteurs, doit seulement être l'indication de changer le dosage du médicament et d'espacer les injections, sans toutefois interrompre le traitement.

Cependant ils reconnaissent que, parfois, ces « réactions albuminuriques » peuvent être violentes et durer longtemps.

A la Conférence de La Haye en 1932, SAYÉ déclare que, dans la grande majorité des cas, les albuminuries qui ont été observées sont restées peu importantes et épisodiques, n'apparaissant qu'à un stade avancé du traitement.

Il ajoute cependant avoir observé lui aussi dans 4 % des cas seulement une persistance de l'albuminurie après la terminaison du traitement. Encore s'agissait-il, dans ces cas, de malades présentant déjà de l'albuminurie avant la cure, ou de malades atteints de tuberculoses très avancées.

DUMAREST et MOLLARD déclarent avoir observé sur 1.200 malades seulement 5,7 % d'albuminuries dont une seule a persisté.

Pierre GUY, dans sa thèse, indique un pourcentage à peu près semblable de 7,4 % d'albuminuries passagères sur un total de 510 malades traités.

Enfin, AMEUILLE et HINAULT, étudiant les albuminuries auriques, constatent que, la plupart du temps, l'albuminurie est si légère, réduite à l'état de traces indosables, et si bénigne dans son évolution, qu'elle ne commande ni diminution, ni espacement des injections de sels d'or.

Nous touchons ici au problème essentiel. Si, jusqu'à présent, nous avons longuement insisté sur les néphropathies auriques graves, c'est que la rareté de ces formes de néphrites, leur caractère souvent

atypique et paradoxal en font des entités cliniques très particulières, de véritables curiosités qui méritent de retenir longuement l'attention et qui se prêtent à des études minutieuses et à de copieuses descriptions.

Ici, l'intérêt spéculatif est réduit au minimum. Rien ne ressemble plus à un louche d'albumine qu'un autre louche d'albumine. Pas de description clinique complète et précise, pas de considérations générales en perspective. Mais un problème de pratique courante d'une importance capitale : *dans quelles conditions apparaissent ces albuminuries auriques ? sont-elles fréquentes ? sont-elles bénignes ou graves ? comportent-elles ou non l'interruption du traitement ?*

Nous avons cité plus haut les opinions des partisans systématiques des sels d'or. Nous avons vu qu'il fut un temps où MM. AMEUILLE et HINAULT conseillaient de passer outre et de considérer l'albuminurie comme quantité négligeable au cours d'un traitement aurique. Leur opinion s'est sans doute beaucoup modifiée depuis cette époque.

Mais il est intéressant de noter que dès 1926, MM. SERGENT, BORDET, DURAND et KOURILSKY avaient au contraire insisté avec force sur le danger de ces albuminuries auriques, sur leur fréquence et sur la gravité de leur évolution.

Parcourons leur si intéressante communication. Voici le cas d'un tuberculeux âgé de 17 ans, atteint d'une tuberculose bilatérale, excavée à gauche, qui reçoit une dose totale de 8 gr. 50 de Sanocrysine. Le traitement est difficilement supporté, les injections provoquent de la céphalée, de la somnolence et des vomissements. A la dernière injection, ces phénomènes s'exagèrent à un point tel qu'on se demande si le malade ne vas pas succomber à une méningite tuberculeuse.

Mais entre temps, une albuminurie est apparue, modérée, à 0 gr. 40. Pas d'œdème, pas de bruit de galop. Il faut demander au laboratoire un dosage de l'urée du sang et un examen du culot de centrifugation pour apprendre que cette albuminurie en apparence monosymptomatique s'accompagne d'une azotémie à 0 gr. 65 et de la présence de cylindres granuleux dans le culot de centrifugation, et que cette véritable néphrite est responsable de la céphalée et des vomissements qui ont pu un instant faire errer le diagnostic. Il suffit d'ailleurs de cesser le traitement aurique pour voir immédiatement disparaître tous ces signes alarmants.

Voici une autre malade de M. SERGENT, M^{lle} B..., qui, atteinte d'une infiltration massive du poumon gauche avec plusieurs splonques, reçoit un total de 5 gr. 50 de Sanocrysine. L'albuminurie

apparaît après chaque injection de sel d'or, s'accompagne de fatigue et de frissons puis disparaît. Les poussées albuminuriques sont chaque fois plus marquées, les doses passent de 0 gr. 10 à 1 gr. par litre et deux mois après le début du traitement, la malade meurt et l'autopsie révèle l'existence de reins petits mais congestifs.

Un autre malade M. R..., reçoit en tout 11 gr. 25 de Sanocrysine. Après chaque injection se produit une poussée d'albuminurie qui, de 0 gr. 25 atteint 4 gr. et s'accompagne de vomissements. M^{lle} S..., âgée de 19 ans, reçoit 10 gr. 50 de Sanocrysine, à chaque injection : céphalée, vomissements, asthénie et albuminurie croissante de 0 gr. 10 à 4 gr.

Tous les cas cités dans la communication de M. SERGENT mériteraient d'être reproduits et commentés ici. Mais nous retenons surtout de ses observations que, dans tous les cas où il lui a été donné de faire l'examen histologique des reins, il a constaté des *lésions de néphrite toxique du type de celles que l'on constate dans les intoxications métalliques*.

Nos recherches anatomo-pathologiques confirment celles, très antérieures de M. SERGENT. Ses observations nous montrent qu'il existe tous les termes de transition entre les albuminuries auriques simples et les néphropathies graves, plus particulièrement les formes hyperalbuminuriques que nous avons décrites plus haut.

Examinons maintenant nos observations de Brévannes en étudiant de près les cas d'albuminuries auriques que, dans leur travail d'ensemble MM. Pierre BOURGEOIS, H. THIEL et J. LEVERNIEUX n'ont fait que signaler.

Nous ne reviendrons pas sur les conditions d'apparition de ces albuminuries auriques. Les deux graphiques que nous reproduisons ci-dessous, prouvent que *l'apparition des accidents rénaux est absolument indépendante de la dose totale et de la dose maxima d'or injectée à chaque piqûre*.

Sur 850 cas de tuberculose traitée par le chrysothérapie, nous trouvons 36 cas d'albuminurie, soit 4,5 % des cas.

Dans 10 cas l'albuminurie apparaît pour une dose totale d'or de moins de 1 gr.

Dans 12 cas, pour une dose totale de	1 à 3 gr.
— 7 cas	3 à 5 gr.
— 4 cas	5 à 7 gr.
— 3 cas	supérieure à 7 gr.

L'âge des malades joue un rôle accessoire.

12 fois l'albuminurie apparaît de	16 à 25 ans
13 fois	— 26 à 30 ans
6 fois	— 36 à 45 ans
5 fois	— à plus de 45 ans.

Si on tient compte de l'âge moyen de nos malades on constate que les albuminuries sont un peu plus fréquentes chez les sujets âgés que chez les sujets jeunes.

Les antécédents pathologiques jouent un rôle plus important. Parmi

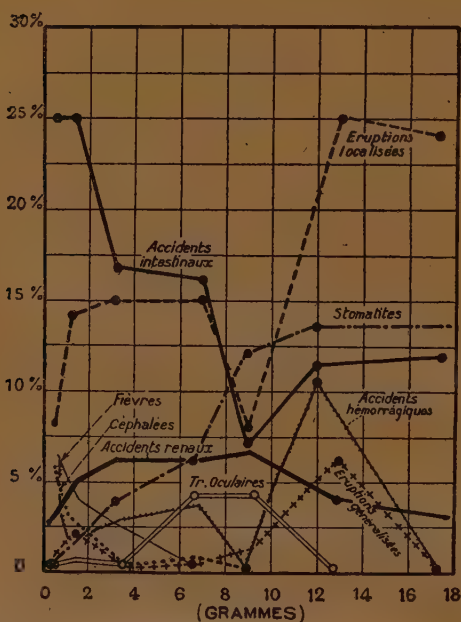


FIG. 2. — Fréquence des diverses variétés d'accident en fonction de la dose totale d'or injectée.

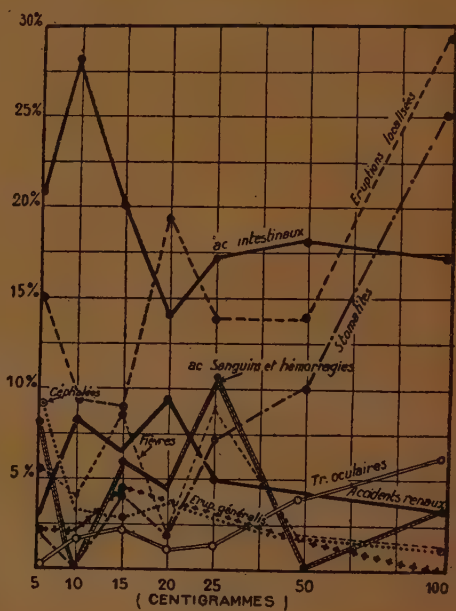


FIG. 3. — Fréquence des diverses variétés d'accidents en fonction de la dose maxima injectée en une fois.

nos 36 albuminuriques, 4 fois nous avons affaire à des sujets qui présentaient des signes d'alcoolisme chronique indiscutable avec légère atteinte hépatique, et 4 fois il s'agissait de cardiaques ou d'hypertendus. Le pourcentage d'alcooliques peut sembler relativement modeste, mais il faut noter que, dès nos premiers essais de chryso-

thérapie, nous avons systématiquement éliminé les malades qui présentaient des signes d'éthylisme nets ou des tares hépatiques.

Parmi les *accidents auriques associés* aux albuminuries, nous avons noté dans 3 cas des accidents digestifs et dans 6 cas des aurides cutanées.

Il y a peu à dire sur la *clinique* elle-même de ces albuminuries.

Leur abondance est variable, mais elles sont *souvent importantes*

Dans 26 cas les dosages ont été faits :

- 2 fois le taux de l'albuminurie dépassait 5 gr.
- 3 fois il était compris entre 3 et 5 gr.
- 4 fois — 1 et 3 gr.
- 6 fois — 0 gr. 25 et 1 gr.
- 11 fois il était inférieur à 0 gr. 25 par litre.

L'abondance de l'albuminurie ne mesure pas sa gravité et ne constitue pas toujours un élément de pronostic fidèle. Rappelons pour prendre des cas extrêmes que dans notre observation III une albuminurie à 80 gr. par litre a pu guérir complètement, cette guérison se maintenant depuis 3 ans, alors que, dans l'observation XV, un malade fait une albuminurie de 1 gr. qui disparaît après cessation du traitement, une reprise de la chrysothérapie déclanche une albuminurie qui n'est plus que de 0 gr. 15. Nouvelle interruption puis nouvelle reprise. Cette fois, il n'est plus question que de traces indosables d'albumine qui disparaissent rapidement mais pour faire place à une néphrite aurique oedémateuse des plus alarmantes.

L'**évolution** de ces albuminuries auriques est des plus variable. Plus de la moitié disparaissent en quelques jours, rarement quelques semaines après la dernière injection de sels d'or, à *condition d'interrompre la chrysothérapie dès qu'apparaissent les moindres traces d'albuminurie*. Au contraire, près de la moitié de ces albuminuries traînent pendant des mois et ne disparaissent qu'avec une extrême lenteur. *Un malade qui a présenté une albuminurie aurique sera exposé beaucoup plus qu'un autre à un retour de cette albuminurie ou à d'autres accidents auriques si on commet l'imprudence de reprendre la chrysothérapie.*

Les **séquelles rénales** de ces albuminuries sont discrètes mais souvent *réelles*.

Six de nos malades ont été soumis de quatre à huit mois après

le début de leur albuminurie à plusieurs épreuves permettant d'établir leur bilan fonctionnel rénal : urée du sang, mesure de la Constante d'Ambard et épreuve de la phénolsulfophtaléine.

Sur ces six malades, deux seulement ne présentaient aucune tare rénale même discrète.

Sur les quatre autres, trois accusaient une nette augmentation du taux de l'urée sanguine comparativement au chiffre qui avait été trouvé avant la chrysothérapie. Chez tous quatre, la Constante d'Ambard était légèrement élevée, alors que les taux d'élimination de la phénolsulfophtaléine se maintenaient à des chiffres très voisins de la normale.

CHAPITRE IV

ÉTUDE EXPÉRIMENTALE DES NÉPHRITES AURIQUES ET DE LEUR PROPHYLAXIE

I. — ÉTUDE DE L'ÉLIMINATION RÉNALE DE L'OR

Les recherches toxicologiques aboutissent toutes aux mêmes résultats en ce qui concerne la teneur comparée des organes en or. Les plus riches sont indiscutablement le foie et le rein, celui-ci venant au premier plan.

L'absorption, l'élimination et la fixation des sels d'or a été étudiée en détail par de nombreux auteurs : FRANDSEN, HANSBORG, LOMHOLT L. MAC CLUSKEY et EICHELBERGER, LUMIÈRE et JULLIARD, SCHROEDER et SIEGMUND, BRAHN, WEILER et HENIUS, HENRIQUEZ et OKKELS, ARLOING, DUFOURT et DEMONFAUCON.

L'élimination et la fixation des produits auriques sont les seuls problèmes qui nous intéressent dans ce travail.

75 à 80 % de l'or injecté qui, selon les recherches de LUMIÈRE et de M^{lle} JULLIARD, serait simplement « en suspension » dans le milieu plasmatique, sont directement éliminés par l'urine.

Lorsque l'on injecte un sel aqueux par voie intra-veineuse, l'élimination rénale, selon L. MAC CLUSKEY et EICHELBERGER, peut commencer 30 minutes après l'injection. Elle est un peu retardée lorsque l'on a recours à la voie intra-musculaire, elle l'est plus encore lorsqu'on emploie un composé huileux.

L'excrétion urinaire se poursuit d'une façon intense pendant vingt-quatre heures puis diminue nettement dans la journée suivante. Elle reste très appréciable pendant une semaine et persiste à l'état de traces pendant plusieurs mois. HANSBORG a même pu retrouver

de l'or dans les urines plusieurs années après un traitement aurique.

Cette élimination serait plus intense chez le sujet sain où elle atteindrait 65 % de la quantité totale d'or injectée, que chez le sujet malade où elle atteint seulement 40 %.

On conçoit l'importance que prend la longue durée de cette excrétion de l'or par le rein qui se trouve ainsi exposé aux accidents toxiques, *précocement* par un afflux massif de produit aurique au niveau de son système filtrant, *tardivement* par la persistance du médicament dans les milieux organiques.

Si le foie fixe une quantité considérable d'or (et pour certains auteurs, MOLLARD en particulier, ce serait l'organe qui en fixerait le plus), le rein semble cependant en retenir la majeure partie comme il le fait pour le bismuth, le mercure et le plomb (SCHROEDER, PAGEI et HANSBORG).

De toutes façons, cette fixation paraît être la plus précoce et HANSBORG a montré que lorsque l'animal en expérience mourait précocement les organes qui contenaient le plus de métal étaient les reins.

STÉPHANESCO, dans sa thèse, conclut de ses recherches personnelles sur la teneur comparée des divers organes au cours de l'intoxication aurique, que celle des reins est supérieure à celle de tous les autres viscères même à celle du foie, et qu'elle atteint son maximum au cours de l'intoxication aiguë.

Les travaux de BRAHN, WEILER et HÉNIUS ont montré, en outre, que plus le produit employé était toxique, plus les reins contenaient d'or.

Où se fixe l'or dans le rein ? — Les premiers travaux histochimiques de SCHROEDER et de SIEGMUND avaient montré que la majeure partie de l'or métallique arrêtée au niveau du rein se trouvait au niveau des cellules du revêtement des tubes contournés et des cellules du tissu conjonctif.

Les récentes recherches de MM. PASTEUR-VALLÉRY-RADOT, E. GILBRIN et de M^{lle} P. GAUTHIER-VILLARS ont confirmé et précisé ces recherches.

Nous transcrivons ici l'essentiel de leur beau travail.

L'intensité de la surcharge métallique, la dimension des particules, leur localisation dans le parenchyme rénal sont étroitement fonction des doses injectées et surtout de l'intervalle qui a séparé les injections de la mort de l'animal. D'où quatre aspects principaux :

1° Chez les lapins tués *moins de vingt-quatre heures* après la dernière injection de sels d'or, *il existe des particules métalliques, au niveau de la basale des tubes contournés*, sous forme de grains très petits, rangés en couronne régulière au pourtour des tubes, quelques-uns seulement étant inclus dans les cellules bordantes.

Les auteurs rappellent que cette élimination est absolument comparable à celle des colorants étudiée par POLICARD et TURCHINI.

2° Chez les animaux sacrifiés *plus de vingt-quatre heures* après la dernière injection, *les particules métalliques occupent les cellules épithéliales des tubes contournés*, volumineuses et confluentes, elles emplissent parfois les cellules bordantes des tubes au point d'en masquer le contour.

La figure que nous publions dans notre planche hors texte qui correspond à une observation anatomo-clinique reproduit un aspect histologique superposable.

3° *Après la vingt-quatrième heure*, on peut trouver, *dans la lumière des tubes, des particules métalliques*. Elles apparaissent indifféremment dans la médullaire ou dans la corticale et leur nombre croît avec l'importance de la dose injectée.

4° Enfin, *au cours des intoxications anciennes ou importantes*, *le tissu interstitiel cortical contient dans ses histocytes des cellules chargées de grains métalliques très fins*.

Ces auteurs ont ensuite recherché quelles étaient les lésions histologiques qui correspondaient à la localisation du métal. Ils remarquèrent alors qu'il n'existait pas de concordance très nette entre l'importance des précipitations métalliques et celle des altérations cellulaires.

Chez tous les animaux autopsiés la vingt-quatrième heure, les cellules bordantes des tubes contournés étaient altérées, tuméfiées ou nécrotiques comme dans les autres néphrites produites par les métaux lourds. Les glomérules étaient intacts ou presque, présentant parfois, soit un peu de congestion, soit, au contraire, la vacuité de l'anse vasculaire, mais jamais les auteurs n'ont observé de vraie glomérulite.

Chez les animaux sacrifiés avant le délai de vingt-quatre heures et présentant simplement une couronne de fins grains métalliques inclus dans la basale, ils ne relevèrent aucune lésion, ni épithéliale, ni interstitielle.

II. — TECHNIQUES D'IDENTIFICATION ET DE DOSAGE

A. — COMMENT CARACTÉRISER L'OR DANS LES URINES OU DANS LE TISSU RÉNAL ?

Il existe actuellement deux sortes de méthodes :

- les méthodes chimiques ;
- la méthode spectrophotique.

1° **Les méthodes chimiques.** — Les unes permettent la simple détection (COQUOIN, GALLINAL) ; d'autres, plus précises, permettent de doser de minimes quantités d'or. Elles sont toutes basées sur la destruction sulfo-nitrique ou perchlorique de KAHANE, de la matière organique qui se trouve intégralement transformée en une liqueur incolore d'une limpidité parfaite où l'on peut révéler directement l'or par une série de procédés différents selon les auteurs et que nous énumérerons rapidement.

Cette méthode, pratiquée *avec soin et prudence*, présente sur l'incinération, qui semble à première vue plus commode et dépourvue de danger, l'avantage de détruire sans aucune perte de substance, tous les tissus animaux ou végétaux.

Dans la liqueur obtenue on caractérise l'or soit :

a) *Par le chlorure stanneux* qui précipite l'or en solution acide très étendue sous forme de « pourpre de Cassius » (précipité rose ou pourpre résultant du mélange d'or colloïdal et d'hydroxyde stannique), ou, en solution concentrée fortement chlorhydrique, sous forme d'un précipité brun.

Cette réaction a la réputation d'être assez sensible : avec 3 mmgr. d'or dissous dans 100 cc. de liquide on obtient une nette coloration brune, s'il y a moins d'or on obtient seulement une coloration jaune.

b) *L'eau oxygénée* précipite l'or instantanément à l'état métallique très dissocié.

c) *La benzidine* proposée par N. A. TANNIEF et K. A. DULGOF permettrait de déceler l'or en dilution au 30.000^e de mmgr. sous l'apparence d'une coloration bleue du liquide.

2° La *méthode spectrographique*, quoique plus délicate et plus longue à appliquer est celle qui semble le plus sensible. Elle permettrait de déceler l'or en dilution au 10.000^e et même au 5.000^e de mmgr

Au point de vue *histologique*. POLICARD, MOREL et ANSTETT en France et simultanément GERLACH et SCHWEIZER en Allemagne ont appliqué aux coupes la *méthode spectrographique*, en photographiant au moyen d'un spectrographe le spectre ultra-violet d'une étincelle jaillie d'une électrode placée près de la coupe.

MM. PASTEUR VALLERY-RADOT, GILBRIN et M^{lle} GAUTHIER-VILLARS ont repris les méthodes de LOMBARDO et de CHRISTELLER en réduisant l'or sur les coupes au moyen du *chlorure stanneux*. Le métal apparaît sous forme de particules métalliques brun sombre incluses dans les cellules.

B. — COMMENT DOSER L'OR ?

Après destruction nitro-sulfo-perchlorique de la matière organique, on peut doser l'or, lorsqu'il existe en quantité supérieure au 10^e de mmgr. dans la solution par la *méthode gravimétrique* d'application très longue et très délicate.

Le *micro-dosage colorimétrique* de MEREJKOWSKY que nous avons appliqué à l'un de nos cas (Obs. XVI) utilise le réactif de Feigl employé pour l'argent. Ce réactif produit avec l'or un précipité de laque vivement coloré en rouge que l'on maintient en suspension colloïdale par de la gélose. On compare la teinte obtenue dans le liquide à examiner avec une série de tubes contenant des quantités connues d'or.

Ce procédé, comme l'*électrolyse*, permettrait de doser l'or en dilution au 10.000^e et même au 50.000^e de milligramme.

III. — UN DOCUMENT INÉDIT (1)

Le premier travail expérimental que nous connaissions sur les néphrites auriques est celui de MM. GILBERT, DEVAL et LELIÈVRE réalisé en 1906, rédigé en juillet 1907 et jamais publié. Nous devons à la grande amabilité de M. DEVAL de pouvoir, à trente ans de distance, le publier *in extenso*. Il n'a rien perdu de son actualité.

LETTRE D'ENVOI DE MONSIEUR DEVAL.

« Le Professeur GILBERT, dans son Cours de Thérapeutique, signalait que CHRESTIEN de Montpellier avait employé le chlorure d'or en frictions sur la langue dans le traitement de la syphilis. M. GILBERT me demanda en 1905 de chercher un sel d'or plus maniable que le chlorure et utilisable dans le même but, mais injectable.

En faisant des recherches dans la vieille chimie de PELOUZE et FRÉMY, je trouvais les propriétés de l'hyposulfite double d'or et de sodium, la stabilité de ce sel me le fit proposer à mon maître GILBERT.

Telle fut l'origine d'un travail que je poursuivis pendant plus de deux ans et dont une partie des résultats sont consignés dans la note ci-jointe. Donnée au Professeur GILBERT, cette note ne fut jamais publiée, elle me revint à sa mort en 1927. »

NÉPHRITE ARIQUE EXPÉRIMENTALE

par

MM. A. GILBERT, professeur à la Faculté ;
L. DEVAL, préparateur à la Faculté ;
A. LELIÈVRE.

Les recherches que nous avons entreprises ont eu pour but de déterminer l'action d'un sel d'or soluble introduit dans l'organisme par la voie sous-cutanée.

(1) Dans un article publié dans le *Progrès médical* le 5 février 1927 avec MM. IMBERT et Justin BESANCON, le Professeur VILLARET, ancien collaborateur du Professeur GILBERT, signale le travail de MM. GILBERT et DEVAL. Depuis cet article du *Progrès médical* (Etude critique du traitement de la Tuberculose pulmonaire par la Sanocrysine) tous les auteurs qui se sont intéressés aux néphrites auriques signalent le « beau travail » ou « les recherches classiques » de MM. GILBERT et DEVAL ; mais naturellement aucun ne donne de référence bibliographique...

Nous avons renoncé à l'emploi des préparations d'or usitées jusqu'à présent en thérapeutique parce que, les unes sont insolubles dans les véhicules inertes, comme l'or métallique finement divisé, l'oxyde d'or, le pourpre de Cassius, les autres sont caustiques et facilement réduites comme les chlorures simples et doubles, l'iodure ; dans les dernières enfin le métal est uni à un radical acide dont l'action propre rend difficile sinon impossible l'étude des propriétés de l'or, tel est par exemple le cyanure.

HYPOSULFITE DOUBLE D'OR ET DE SODIUM. — HISTORIQUE. — Nous avons donc cherché un sel à la fois soluble, non caustique, inaltérable et dont l'acide fut aussi inerte que possible. Notre choix s'est fixé sur l'hyposulfite double d'or et de sodium. Ce composé n'a pas, à notre connaissance, été employé en thérapeutique ; il fut usité en photographie pour fixer les images daguerriennes, on employait une solution au 1/1000 dont la formule est due à M. FOZEAU. Cette liqueur très altérable fit l'objet d'une étude approfondie de M. J. FOROLOS et A. GELIS qui présentèrent un mémoire à l'Académie des Sciences le 25 sep.-tembre 1843. Ces savants indiquaient le procédé pour obtenir à l'état de pureté l'hyposulfite double d'or et de sodium. Ils donnaient également les propriétés de ce sel obtenu à l'état cristallisé après plusieurs purifications.

PROPRIÉTÉS PHYSIQUES ET CHIMIQUES. — Ce sont de fines aiguilles, blanches peu solubles dans l'alcool mais très solubles dans l'eau, leur saveur est sucrée. Ce sel inaltérable à 100° commence à jaunir vers 150°-160° et se décompose à une température élevée en donnant un résidu d'or et sulfate de soude.

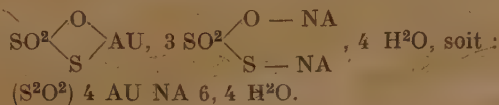
L'hyposulfite double d'or et de sodium se comporte avec l'iode comme si tout le soufre se trouvait à l'état d'acide hyposulfureux. Traité par un excès d'une solution alcoolique d'iode, puis étendu d'eau, il se fait un précipité de protoiodure d'or qui se décompose ensuite. Mais ce qui en fait un produit précieux c'est que les propriétés chimiques de l'or et celles de l'acide hyposulfureux sont masquées en partie ; ce sel présente une stabilité exceptionnelle :

Le sulfate ferreux, le chlorure d'étain, l'acide oxalique ne le réduisent pas.

L'acide chlorhydrique, l'acide sulfurique dilués, les acides organiques ne déterminent ni dépôt de soufre, ni dégagement d'acide sulfureux. Seul l'acide azotique le décompose à froid. Les sulfures et l'hydrogène sulfuré le précipitent.

Enfin, la solution aqueuse traitée par le chlorure de baryum permet d'obtenir un hyposulfite de protoxyde d'or, très acide, incristallisable, peu altérable à la température ordinaire.

CONSTITUTION. — L'hyposulfite d'or et de sodium a pour formule :



Le poids moléculaire est de 854; le poids atomique de l'or étant 196-6, on voit que 1 gramme de sel contient 0 gr. 2295 d'or métallique, c'est-à-dire un peu moins du quart de son poids de métal.

INOCUITÉ DE L'HYPOSULFITE DE SOUDE. — Nous nous sommes assuré par une expérience préalable, que l'action de l'acide hyposulfureux (à l'état de sel de soude) n'exerçait aucune action nocive sur le cobaye à la dose de 0,10 centigr. d'hyposulfite de soude cristallisé.

Nous n'avons constaté aucun phénomène réactionnel, l'animal a continué à s'alimenter normalement, il n'y a eu ni variation de température, ni albuminurie, l'injection a été parfaitement bien supportée par le cobaye mis en observation pendant un mois et demi. Ce résultat est dû reste en parfaite concordance avec les expériences antérieures, celles de RABUTEAU sur le chien, par exemple.

SOLUTIONS INJECTABLES. — Nous avons employé l'hyposulfite d'or et de sodium en solutions aqueuses aseptiques à des titres variables avec la dose de sel injectée, les dilutions sont restées comprises entre 1/50 et 1/1000; ces solutions se conservent bien dans des flacons en verre jaune bouchés à l'émeri.

LIEU D'INJECTION. — Dans toutes nos expériences les injections ont été faites sous la peau, dans la région abdominale chez le cobaye, dans la région lombaire chez la souris.

DOSE TOXIQUE. — La dose toxique pour le cobaye est comprise entre 0,01 et 0,02 centigr. pour un cobaye de 500 gr., c'est-à-dire comprise entre 0 gr. 02 et 0,04 par kilo. A la dose massive de 0,10 centigr. pour un cobaye de 500 gr. la mort survient rapidement, en 24 ou 48 heures.

A la dose de 0,02 pour un cobaye de 450 gr. la survie a été de 4 jours

Au contraire, des injections de 0,01 n'ont jamais provoqué la mort rapide de l'animal. Dans notre VIII^e observation sur un cobaye de 530 gr. nous avons pratiqué dans l'espace de 71 jours 26 injections de 0,01, l'animal augmentait de poids et ne présentait qu'une albuminurie légère.

Il fut sacrifié; on trouva de graves lésions du rein qui très probablement auraient entraîné la mort de l'animal dans un délai plus ou moins éloigné.

Dans l'observation I, un cobaye de 520 gr. a reçu en 160 jours 39 injections sous-cutanées: une de un milligramme, deux de un milligramme et demi, vingt-huit de cinq milligrammes et huit de dix milligrammes, soit au total deux cent vingt-quatre milligrammes de sel.

Le 405^e jour d'observation, le cobaye paraissant en bon état, on pratique une néphrectomie droite qui est bien supportée. L'animal succombe le 527^e jour, on trouve des lésions tuberculeuses étendues du rein gauche.

PHÉNOMÈNES CONSÉCUTIFS A L'INJECTION DE DOSES TOXIQUES. — L'injection sous-cutanée d'hyposulfite double d'or et de sodium produit chez le cobaye des phénomènes très comparables lorsque la dose de sel atteint ou dépasse 0,04 par kilo. L'animal cesse de s'alimenter, on constate de l'anurie, de l'anasarque plus ou moins généralisé, une hypother-

mie très accentuée, et l'animal meurt dans le coma. Quand l'anurie n'est pas complète il y a toujours de l'albuminurie. La température rectale au moment de la mort s'abaisse parfois à $+ 29^{\circ}$, soit 10° au-dessous de la température normale. La diminution de poids est naturellement proportionnelle à la durée de la survie.

AUTOPSIE. — A l'autopsie, on trouve un œdème plus ou moins généralisé et souvent du liquide dans la cavité péritonéale. Les reins sont blancs et augmentés de volume. Le foie et quelquefois le poumon sont le siège d'une légère congestion.

Les autres organes ne présentent aucune lésion macroscopique.

EXAMEN HISTOLOGIQUE. — L'examen histologique des différents organes permet d'établir que les lésions n'existent que dans le rein. La congestion légère du foie et des poumons n'est accompagnée d'aucun phénomène réactionnel.

EXAMEN HISTOLOGIQUE DES REINS. — Les reins présentent, au contraire, de profondes altérations, caractérisant une néphrite aiguë. En même temps que ces lésions de néphrite on trouve dans certains tissus un dépôt métallique.

TUBULI CONTORTI. — Les cellules épithéliales des tubuli contorti sont en état de nécrobiose : leur noyau a complètement disparu ; leur protoplasme profondément modifié a perdu ses striations sous-nucléaires, sa bordure en brosse et ses réactions chromatiques sont très diminuées.

Les tubuli contorti diatés, sont remplis par ces éléments nécrobiosés, lesquels demeurent d'ordinaire distincts les uns des autres, et tendent par place à se fusionner pour constituer des cylindres homogènes. Au milieu des tubuli ainsi altérés, on en distingue quelques-uns dont les lésions sont notablement moins marquées, leur épithélium est pourvu de noyaux ayant conservé leurs réactions chromatiques ou offrant des phénomènes de karyokinèse : augmentation de volume de la cellule, division de la masse chromatique, cellules à deux noyaux, cellules sans membrane nucléaire. Leur lumière canaliculaire est généralement libre.

Ces altérations des tubuli contorti sont constantes mais parfois un peu moins accentuées et plus disséminées.

TUBULI RECTI. — La lumière des tubuli recti, élargie, est le plus souvent remplie par des cylindres homogènes, lesquels refoulent fréquemment et aplatissent les cellules épithéliales, ici demeurées vivaces.

On a observé rarement une altération de l'anse ascendante de Henle rappelant celle des tubuli contorti mais d'une façon très atténuée.

GLOMÉRULES ET APPAREIL VASCULAIRE. — Les glomérules ne sont pas altérés, leur cavité ne contient ni exsudat, ni épanchement sanguin ; leurs épithéliums capsulaires et vasculaires ne sont pas desquamés : toutefois, de même que les vaisseaux droits dans les pyramides de FERREIN ils sont le siège d'une légère congestion. Dans une seule observation on a constaté une prolifération du tissu conjonctif autour de la capsule.

GRANULATIONS MÉTALLIQUES. — Les coupes renferment de très fines granulations sphériques d'une couleur jaune caractéristique, d'aspect métallique. Leur volume est variable, les plus petites ayant un diamètre d'un μ environ, tandis que les plus volumineuses atteignent la grosseur d'une hématie. Ces granulations se rencontrent surtout dans les cylindres des tubes droits où elles forment des agglomérats composés d'un nombre variable de particules élémentaires ne fusionnant pas entre elles. On en trouve également dans les rares tubuli contorti dont l'épithélium est demeuré vivace ; les granulations se montrent alors dans les cellules épithéliales et la lumière des tubes.

L'épithélium des tubuli contorti complètement nécrobiosés en renferme rarement.

Les granulations ne se rencontrent jamais dans la cavité glomérulaire, on en observe très rarement dans le peloton vasculaire.

FOIE. — Les préparations de foie n'ont montré aucune lésion, on trouve des granulations semblables à celles des reins dans les cellules hépatiques et dans les vaisseaux.

RATE. — La structure de la rate est normale mais le parenchyme est gorgé de granulations métalliques.

GROS INTESTIN. — PANCRÉAS. — POUMONS. — GLANDES SALIVAIRES. — CAPSULES SURRÉNALES. — VÉSICULES SÉMINALES. — TISSU OSSEUX. — Dans les autres organes examinés il n'existe aucune lésion, on rencontre encore des granulations :

Dans le tissu inter-glandulaire du *gros intestin*.

Dans le *pancréas*, où elles se trouvent surtout dans le tissu conjonctif des acini et dans les cellules des acini.

Dans les *poumons*, les granulations ont tendance à se réunir dans les cellules de revêtement alvéolaire.

Dans les *glandes salivaires* les granulations existent surtout dans le tissu conjonctif, rarement dans les cellules glandulaires, plus rarement encore dans les canaux excréteurs.

Dans les *capsules surrénales* les granulations sont très rares.

Dans les *vésicules séminales*, au contraire, on trouve de nombreuses granulations dans la couche épithéliale, dans le tissu conjonctif des replis de la muqueuse et celui qui sépare la muqueuse de la tunique musculaire.

Dans le *tibia*, on a rencontré quelques granulations dans les cellules de la moelle.

TISSU NERVEUX. — TESTICULES. — VESSIE. — INTESTIN. — ESTOMAC. — Nous n'avons pas constaté la présence de granulations dans le *tissu nerveux*, encéphale, moelle ou nerf sciatique, non plus que dans les *testicules*, la paroi de la *vessie*, l'*estomac*, l'*intestin grêle*, le *rectum*.

EXAMEN CLINIQUE. — Pour caractériser l'or dans les différents organes, nous avons eu recours à la facile réduction de ses combinaisons en or métallique sous l'influence d'une température élevée.

Les organes, après avoir été lavés rapidement quand il était nécessaire

de le faire, comme pour l'estomac et l'intestin, ont été desséchés à l'étuve puis incinérés au four à moufle dans des capsules en porcelaine.

On a obtenu ainsi des cendres fondues tenant en suspension des paillettes d'or noyées dans la masse mais parfaitement caractéristiques, de couleur jaune, d'éclat métallique ; inattaquables par tous les réactifs qui ne dissolvent pas l'or.

L'or a été caractérisé par ce procédé dans le foie, les reins, les capsules surrénales, la rate, les poumons, les glandes salivaires, l'intestin grêle, le gros intestin, l'estomac, le cœur. Le métal n'a pas été retrouvé dans les cendres provenant de la peau avec les poils, du tissu nerveux, du tissu osseux.

Mais cette méthode d'incinération, si elle ne laisse aucun doute sur l'identité du métal, obtenu à l'état de pureté et parfaitement caractéristique ne permet pas de se rendre compte de la nature du composé aurique contenu dans l'organe. Dans le cas où le métal serait encore à l'état soluble dans le tissu nous avons essayé de l'extraire.

Les organes divisés avec soin, et triturés dans de l'eau distillée additionnée de 5/100 d'hyposulfite de soude ont été mis à macérer pendant 12 heures. Les bouillies obtenues ont été filtrées. Les résidus de filtration ont donné à l'incinération de l'or métallique, au contraire, les filtrats évaporés et calcinés n'en ont pas fourni. Par conséquent, les organes qui donnent de l'or par calcination directe ne cèdent pas à la solution aqueuse d'hyposulfite de soude de combinaison aurique soluble.

L'or est donc fixé sous une forme insoluble dans la substance organique, il est permis de supposer que c'est sous forme de granulations ; dans certains cas, l'or peut exister sous une forme dissimulée quand l'examen chimique indiquant la présence du métal, l'examen histologique ne révèle pas la présence de granulations (dans l'intestin grêle du n° III, par exemple) : Quelle est la nature de ces granulations ? Certaines pièces fixées par le liquide de Dominici ont présenté deux variétés de granulations ; les unes en tous points semblables à celles déjà décrites, les autres dues incontestablement au fixateur ont une coloration noirâtre présentent peu de reflet et sont toujours réunies en agglomérats plus ou moins volumineux, à contours arrondis, les diverses particules paraissant soudées aux voisines par une portion de leur surface. Il semble que le sublimé du fixateur a précipité une partie de la combinaison aurique, qui sans lui serait restée dissimulée.

Mais cette précipitation ne se produit que dans les organes où l'on rencontre les granulations primitives. Une nouvelle question se pose. Les granulations auxquelles nous faisons allusion sont-elles bien primitives, c'est-à-dire préexistent-elles avant l'action de tout réactif. Il était fort probable que les fixateurs ou colorants n'étaient pour rien dans leur formation, étant donné la localisation très nette observée dans certains cas.

Cependant nous avons tenu à nous assurer d'une façon absolue que les granulations préexistaient dans les pièces. A cet effet nous avons fixé par la chaleur seule, courant d'air rapide à 40° un fragment de rein de souris, le résultat obtenu, très mauvais quant à la conservation du tissu nous a permis de retrouver les granulations semblables à celles obtenues par les méthodes habituelles.

Nous avons fait agir différents réactifs pour essayer de déterminer la nature de ces granulations :

L'eau iodée, la teinture d'iode, la solution de Gram, l'iodeure de potassium au 1/50 les dissolvent.

Au contraire, l'acide sulfurique au 1/10, l'acide azotique au 1/15 les laissent inaltérées.

Il semble donc qu'au contact des tissus le sel double subit une réduction qui le fait passer à l'état insoluble sans cependant l'amener à l'état métallique.

Les granulations obtenues dans nos préparations sont en beaucoup de points comparables à celles décrites par les expérimentateurs ayant injecté des métaux colloïdaux.

Les métaux colloïdaux par contre, ne produisent pas, d'après ceux qui les ont étudiés, les lésions que nous avons observées. Faut-il en conclure que l'emploi de sels solubles de métaux lourds est plus dangereux que l'emploi des mêmes métaux à l'état colloïdal ?

Les accidents de néphrite aiguë que nous avons relatés semblent indiquer un pouvoir nécrotique, redoutable pour le rein, mais nous avons employé des doses de sel correspondant de 10 à 50 milligrammes d'or métallique.

A dose thérapeutique, nous croyons pouvoir obtenir des effets salutaires. Nous appuyons cette hypothèse sur les phénomènes réactionnels observés dans tous les cas. Nous avons indiqué les modifications du parenchyme rénal qui se produisent habituellement.

L'observation I mérite à ce point de vue de rappeler notre attention : le cobaye reçut 224 milligr. de sel d'or en 39 injections espacées sur une période de 160 jours : après 245 jours de repos on fait une néphrectomie droite, le rein enlevé présente des lésions parcellaires, sclérose des tubuli contorti, dilatation des capsules glomérulaires et atrophie du peloton vasculaire dans les mêmes régions.

Mais la plus grande partie du parenchyme cortical est intacte et ne présente d'autre particularité que des noyaux multiples fréquents dans les cellules épithéliales des tubuli contorti.

Ainsi, malgré la dose de toxique, le rein a pu continuer son fonctionnement, il n'y a jamais eu d'albumine chez ce cobaye ; une portion relativement faible de la substance corticale a présenté des phénomènes de sclérose, la majeure partie du parenchyme a reçu, au contraire, une excitation qui s'est traduite par une multiplication nucléaire très nette.

C'est à cette sensibilité de l'épithélium des tubuli contorti pour l'or et aux phénomènes réactionnels qui en résultent que l'on peut avoir recours pour un emploi judicieux de cette nouvelle forme thérapeutique de l'or.

IV. — LES RECHERCHES EXPÉRIMENTALES ULTÉRIEURES

A la suite de cette toute première étude de la question, le silence se fit pendant quelques années jusqu'à l'apparition des travaux de MÖLLGAARD qui demeurent encore à l'heure actuelle parmi les plus complets.

Nous avons déjà maintes fois fait allusion à ces recherches, néanmoins pour la clarté de l'exposé, nous résumerons très brièvement les expériences de MÖLLGAARD ainsi que ses théories pathogéniques en ce qui concerne les accidents rénaux.

L'auteur a étudié les effets produits par la Sanocryisine parallèlement :

- 1° sur les animaux non tuberculeux ;
- 2° sur les animaux tuberculeux.

1° ACTION DE LA SANOCRYISINE SUR LES REINS DES ANIMAUX NON TUBERCULEUX

MÖLLGAARD expérimenta sur des veaux et des lapins.

« A la dose de 1 ctgr. par kilo, la Sanocryisine injectée par voie intra-veineuse n'a pas d'action nuisible sur les reins.

Si on double la dose, la première injection est suivie d'une légère albuminurie qui disparaît en deux à trois jours. Les injections suivantes de la même dose ne produisent pas d'albuminurie.

Les reins, en effet, s'accoutument très rapidement à des doses plus élevées. »

Pour étayer plus sûrement le fait que la Sanocryisine n'avait aucun effet toxique sur les reins, MÖLLGAARD a mesuré la fonction d'excrétion de l'organe en étudiant l'élimination rénale d'iode administrée sous forme d'iodure de sodium après injection intra-veineuse de sel d'or.

« L'injection intra-veineuse de Sanocryisine ne diminue en rien l'excrétion de l'iode. Au contraire, il semble qu'elle la stimule, l'iode qui avait été retenue dans l'organisme depuis plus de sept jours étant excrétée après l'injection de Sanocryisine. Le taux de l'iode ainsi éliminée atteint presque 100 %. »

L'étude histologique des reins de veaux sains traités par l'or montre que :

« les glomérules des reins ne sont jamais touchés même avec de très fortes doses (6 ctgr. par kgr.) et même si ces doses sont répétées.

Des doses de 2 ctgr. par kgr. n'ont aucun effet toxique sur l'épithélium. Quand cette dose cependant atteint 6 ctgr. par kgr. un léger œdème de l'épithélium des tubes contournés apparaît. On n'observe jamais de destruction ou de dégénérescence graisseuse de l'épithélium des tubes. »

Les reins des petits animaux, cobayes et souris, au contraire, se montrent plus sensibles à la Sanocrysine. Chez les cobayes, en particulier, des doses de 3 ctgr. par kgr. ont un effet toxique sur l'épithélium des tubes contournés.

MÖLLGAARD fait remarquer que la Sanocrysine est dangereuse pour les reins des animaux infectés par d'autres germes que celui de la tuberculose. C'est ainsi que les veaux infectés par le paracoli et traités par la Sanocrysine, ont présenté des accidents rénaux fort intéressants au point de vue toxicologique.

Dans ces conditions, les reins sont plus sensibles à la Sanocrysine, aussi, pour l'auteur, le médicament *ne doit jamais être injecté dans des organismes touchés par d'autres infections que la tuberculose.*

FRANDSEN expérimentant sur des lapins sains parvient sensiblement aux mêmes conclusions.

« Après l'administration de Sanocrysine, on ne retrouve jamais de lésions tubulaires permanentes. Seuls les lapins ayant reçu des doses *massives et répétées* présentent des lésions chroniques consistant en un épaississement du tissu conjonctif autour des gros vaisseaux au niveau de leurs parois. Ces lésions ressemblent à celles que l'on trouve dans les reins artério-scléreux. »

FRANDSEN insiste également sur le fait que « chez l'homme, l'excrétion de l'or se produit à travers des reins qui, dans la majorité des cas sont le siège d'anciennes lésions déterminées par la maladie ».

LUCILLE MAC CLUSKEY et L. EICHELBERGER, expérimentant sur des chiens ont montré que les symptômes d'intoxication rénale étaient inconstants et passagers. Dans 6 cas l'albuminurie est apparue variant de quelques traces à un et deux grammes. Cette albuminurie a augmenté avec la dose du médicament, elle dure de quatre à dix jours et peut réapparaître ultérieurement.

SCHROEDER et PAGEL ont montré d'autre part, que le Solganal injecté par voie intra-musculaire à des doses importantes chez le

lapin, était capable de déterminer des néphrites interstitielles en tous points semblables à celles que produisent les métaux lourds comme le sublimé.

Les recherches récentes de M. PASTEUR-VALLÉRY-RADOT et de M^{lle} GAUTHIER-VILLARS dont nous avons résumé l'essentiel quelques pages plus haut confirment cette analogie.

2° ACTION DE LA SANOCRYSINE SUR LES REINS DES ANIMAUX TUBERCULEUX

MÖLLGAARD a émis l'hypothèse que la Sanocrysine, ayant le pouvoir de tuer le bacille tuberculeux, mettait en liberté des quantités importantes de tuberculine. Cette tuberculine libérée déterminait un « schock », une véritable toxémie, de telle sorte que « l'injection de cette substance bactéricide, même à de très petites doses, se montrait capable de tuer le cobaye tuberculeux aussi promptement qu'une injection de tuberculine... »

Si les recherches ultérieures tant bactériologiques (CALMETTE, BOQUET et NÈGRE) qu'expérimentales (E. FERNBACH et RULLIER) ont eu vite fait de réduire à néant cette pathogénie à laquelle personne ne croit plus à l'heure actuelle, il est intéressant de remarquer que la symptomatologie de ce fameux schock réalise un magnifique tableau de néphrite toxique tel qu'il a pu se réaliser par la suite, en clinique.

Le premier signe, en effet, était invariablement *une albuminurie* plus ou moins importante selon la sévérité de l'infection.

Lorsque cette albuminurie persistait quelques jours on voyait apparaître dans l'urine des cylindres granuleux et des cellules épithéliales. A un degré de plus, on assistait au développement *d'une grave néphrite parenchymateuse*.

L'examen microscopique des reins des animaux qui avaient succombé montraient une dégénérescence de l'épithélium des tubes contournés allant parfois jusqu'à leur destruction totale.

D'autres fois, les accidents débutaient par *une hématurie* due à « l'excessive dilatation des capillaires et à l'immigration des globules rouges et blancs dans les tubes du rein ». Ces premiers signes pouvaient être suivis de symptômes cardio-pulmonaires à type d'œdème aigu du poumon et entraîner la mort de l'animal.

La fréquence de l'apparition de ces accidents dépendait selon MÖLLGAARD du degré de l'infection tuberculeuse; en effet : « des re-

cherches basées sur trente animaux tuberculeux traités par la Sano-crysine, ressort le fait que le schock survient principalement pendant deux périodes particulières :

- 1° chez les animaux artificiellement infectés pendant les trois premières semaines qui suivent l'inoculation ;
- 2° chez les animaux spontanément infectés, pendant les dernières semaines qui précèdent la mort. »

Croyant voir là l'effet d'un défaut d'anticorps, MÖLLGAARD avait préconisé l'emploi d'un sérum préventif antituberculinique qui ne tarda pas, on le conçoit, à se révéler dans la pratique totalement inefficace et parfois même dangereux, si bien que les thérapeutes abandonnèrent d'emblée son emploi.

V. — ÉTUDE DE LA PROPHYLAXIE DES ACCIDENTS AURIQUES

A la suite de MÖLLGAARD dont le sérum, on vient de le voir, n'a pas tenu toutes ses promesses, plusieurs tentatives prophylactives et curatives ont été faites.

Les unes sont d'ordre biologique, les autres d'ordre chimique.

A. — PROPHYLAXIE BIOLOGIQUE

Ainsi que nous l'avons signalé à plusieurs reprises au cours de ce travail, il semble désormais acquis que *les composés huileux auriques*, plus lentement assimilés, se montrent relativement moins toxiques pour l'organisme. C'est d'ailleurs à cette méthode que HEUCK et von KENNEL se sont ralliés pour appliquer la chrysothérapie à la syphilis. Elle nécessite, de plus, l'introduction du médicament par *voie intra-musculaire*, précaution, qui, nous l'avons vu également, semble devoir donner lieu à moins d'accidents.

Le professeur VILLARET, IMBERT et JUSTIN-BESANÇON ont proposé dès le début de la chrysothérapie de renforcer le pouvoir antitoxique du foie en associant à l'administration de sels d'or *un traitement opothérapique et une médication cholagogue*. Ce traitement opothérapique, ainsi que nous avons pu en avoir l'expérience à Brévannes, ne nous semble efficace que sous forme d'injections parentérales d'extrait hépatique.

Le glucose chimiquement pur, administré pendant toute la durée du traitement selon la méthode de BONN, d'HEUCK et de von KENNEL, tend au même but.

Quant à *l'auto-hémothérapie* répétée tous les deux jours, destinée à « désensibiliser » le malade, elle ne semble pas avoir jusqu'ici donné des résultats très satisfaisants.

B. — PROPHYLAXIE CHIMIQUE

Deux produits ont été préconisés, selon la méthode de RAVAUT, pour modifier la « sensibilité » des sujets à l'or.

L'hyposulfite de soude administré par voie intra-veineuse à la dose de 1 à 6 grammes par jour, préconisé par JERSILD donne de très bons résultats dans certains cas. Il peut être employé pour diluer le sel d'or injecté par voie veineuse ou servir d'agent curateur en cas d'accident.

L'hyposulfite de magnésium préconisé par A. LUMIÈRE, utilisé couramment et particulièrement recommandé par JULLIEN de Pau, se montrerait encore meilleur désensibilisant.

De notre côté, sous la direction de M. PASTEUR-VALLÉRY-RADOT, et avec la collaboration de M. JUSTIN-BESANÇON, de M^{me} HUGO, de MM. KAYSER et MAURIC nous avons recherché s'il n'était pas possible d'appliquer aux sels d'or *l'antidotisme que le méthylène sulfoxy-late* de sodium exerce vis-à-vis des autres métaux lourds, le mercure en particulier.

Bien que ces recherches soient encore en cours, nous remercions M. PASTEUR-VALLÉRY-RADOT de nous autoriser à en présenter ici un aperçu d'ensemble.

1° PROPRIÉTÉS ANTIDOTIQUES DU MÉTHYLÈNE SULFOXYLATE DE SODIUM VIS-A-VIS DES MÉTAUX LOURDS.

De récentes recherches de S. M. ROSENTHAL, aux Etats-Unis, ont attiré l'attention sur *l'antidotisme exercé par le méthylène-sulfoxy-late de sodium vis-à-vis des sels de mercure*.

Les recherches de ROSENTHAL, en ce qui concerne uniquement le traitement de l'empoisonnement mercuriel, peuvent cependant (nous avons été les premiers à l'indiquer, avec nos collaborateurs), s'étendre d'une façon plus générale à une série de métaux toxiques. En effet, *in vitro*, le méthylène sulfoxy-late de sodium réduit l'hyposulfite double d'or et de sodium, de même qu'il réduit le bichlorure de mercure. A la vérité, la réduction du sel d'or est plus lente que celle du bichlorure, et ce petit point chimique mérite d'être retenu dans l'interprétation des résultats expérimentaux.

Depuis les premières publications de ROSENTHAL (décembre 1929), les recherches de celui-ci ont été confirmées, en particulier en Argentine, par le professeur E. HUG, avec A. J. LACER et F. RUIZ, et aux Etats-Unis par BROWN et KOLMER. Tout récemment, le professeur HARVIER a consacré, à cet antidotisme, une étude d'ensemble.

BROWN et KOLMER ont montré que l'intoxication mercurielle n'était vraiment bien empêchée que dans les *limites étroites de temps entre l'administration du toxique et celle de l'antidote*. Ils ont, d'autre part, révélé ce fait curieux au point de vue pharmacodynamique, d'une *augmentation de la toxicité propre de l'antidote sous l'influence du sel de mercure*. Ils ont montré en effet que, alors qu'un lapin supporte facilement 0 gr. 70 par kilo et par voie intra-veineuse de méthylène sulfoxyate, il meurt souvent avec une dose un peu moindre s'il a, auparavant, reçu un ou deux milligrammes par kilo de bichlorure de mercure.

Nous soulignons ces dernières constatations car elles vont prendre, dans l'interprétation de nos recherches, une importance considérable.

2° RECHERCHES SUR L'ANTIDOTISME OR-MÉTHYLÈNE SULFOXYLATE

Nous allons indiquer sommairement le type général de nos expériences, puis nos études sur le fonctionnement rénal dans nos essais d'antidotisme, et enfin nos vérifications histologiques.

a) **Type général d'expérience.** — L'expérience qui met en évidence une protection certaine du méthylène sulfoxyate vis-à-vis des sels d'or est facile à reproduire. Si l'on injecte à un lapin 0 gr. 70 par kilo (par voie intra-veineuse), d'une solution aqueuse de méthylène-sulfoxyate de soude, puis, par la même voie, 0 gr. 20 à 0 gr. 30 d'hyposulfite d'or et de sodium, on constate que l'animal ne présente ordinairement ni diarrhée, ni albuminurie, ni glycosurie, mais survit indéfiniment bien qu'il ait reçu une dose énorme qui, chez un homme, correspondrait à 10 grammes de sels d'or.

Le point capital est le *moment d'administration de l'antidote*. Si, en effet, on administre le méthylène-sulfoxyate quelques instants après l'or, la protection est nulle. Il faut, pour que l'animal soit protégé, qu'il ait reçu l'antidote dans les instants immédiats qui précèdent ou suivent l'administration de l'or et, mieux encore, dans ceux qui précèdent que dans ceux qui suivent.

Cette constatation globale appelle cependant une double réserve :

1° L'antidotisme, pour frappant qu'il soit, n'est ici vérifié que grossièrement. Ce qui frappe en effet, c'est qu'un animal protégé, sacrifié après 48 heures, présente un rein d'apparence macroscopique normal, tandis qu'un lapin témoin ayant reçu le même sel d'or,

montre des gros reins blancs et hémorragiques de néphrite. Cependant nous verrons que l'analyse plus attentive des phénomènes apporte quelques réserves à ces constatations.

2^o La seconde réserve concerne la constance des accidents toxiques et des lésions rénales chez les témoins. MM. PASTEUR-VALLÉRY-RADOT et GILBRIN et M^{lle} P. GAUTHIER-VILLARS ont publié à ce sujet des expériences étendues où les animaux ont reçu des doses variées d'hyposulfite double d'or et de sodium. Or, dans certains cas (lapin 30), même après 5 injections de 0 gr. 25 à 48 heures d'intervalle, la survie de l'animal est possible. Il était donc indispensable de confronter ces premières données expérimentales avec l'étude des fonctions rénales et les vérifications histologiques.

b) Etude des fonctions rénales. — Dans le laboratoire de M. PASTEUR-VALLÉRY-RADOT, M^{me} HUGO a poursuivi des essais systématiques en suivant le taux de l'urée sanguine, l'albumine et les cylindres urinaires chez les animaux intoxiqués par l'hyposulfite double d'or et de sodium et chez les animaux témoins.

Voici quelques spécimens d'expériences qu'elle a bien voulu nous confier :

1^{er} EXEMPLE (Lapin 564). — Animal pesant 2 kgr. 170 et présentant un taux d'urée à 0 gr. 29. Il reçoit le 26 février 1935 une injection de 0 gr. 20 d'hyposulfite d'or et de sodium *immédiatement précédée par une injection de 2 gr. 17 (1 gr. par kgr. de poids) de méthylène sulfoxylate de sodium.*

Le 28 février 1935 le poids de l'animal est de 2 kgr. 040, le taux de l'urée sanguine est de 0 gr. 28, on ne constate pas d'albuminurie ni de cylindrurie.

L'animal est sacrifié le même jour.

La protection par l'antidote s'est montré absolue.

2^e EXEMPLE (Lapin 571). — Animal pesant 2 kr. 010 et présentant un taux d'urée à 0 gr. 48.

Le 26 février 1935, il reçoit 2 gr. 01 de méthylène sulfoxylate de sodium immédiatement avant 0 gr. 20 d'hyposulfite d'or et de sodium.

Le lendemain, on injecte à nouveau les mêmes doses des produits et dans le même ordre.

Le taux de l'urée est à 1 gr. 68.

Le 28 février on pratique une troisième injection d'antidote et d'or, toujours aux mêmes doses.

L'animal présente quelques traces d'albumine et quelques cylindres hyalins mais pas de cylindres granuleux.

Il est sacrifié le 1^{er} mars.

Ici, la protection n'a pas empêché complètement l'azotémie de croître ni l'albuminurie et une cylindrurie d'ailleurs bénignes d'apparaître.

Deux témoins ont reçu le 12 mars 1935, 0 gr. 20 d'hyposulfite d'or et de sodium sans antidote.

Le premier (Lapin 554) qui présentait un taux d'urée à 0 gr. 298 a fait, quatre jours, après l'injection une azotémie à 2 gr. 01 puis peu à peu le taux de l'urée redevint subnormal et l'animal était sacrifié le 2 avril, avec une azotémie à 0,383, sans avoir présenté ni albuminurie, ni cylindrurie.

Le second (Lapin 557) ayant reçu également le 12 mars 0 gr. 20 d'hyposulfite d'or et de sodium alors qu'il présentait un taux d'urée à 0 gr. 496, a fait, le 16 mars, une azotémie à 4 gr. 95.

Le 20 mars elle atteignait 7 gr. 24 et l'animal succombait le 24 mars.

Ces spécimens d'expérience montrent précisément les quatre cas possibles :

- 1° protection absolue par l'antidote ;
- 2° protection relative ;
- 3° azotémie importante puis décroissante *sans antidote* ;
- 4° azotémie rapidement importante et mortelle par le sel d'or *sans antidote*.

On voit, qu'à côté d'expériences probantes, il est d'autres cas plus difficiles à interpréter et que nous discuterons plus loin.

c) **Vérification histologique.** — M^{lle} GAUTHIER-VILLARS a bien voulu se charger de l'examen histologique de tous les lapins qui ont fait l'objet de cette expérimentation. Nous ne le rapportons pas en détail, car il montre, en somme, les mêmes faits que l'étude chimique. Dans certains cas, en effet, l'antidote semble avoir complètement protégé l'épithélium rénal, mais dans d'autres cas aussi, il y a des cylindres à l'intérieur des tubes urinifères et l'épithélium est assez nettement altéré.

Cependant, quelques coupes faites par M. L. JUSTIN-BESANÇON avec la technique de REGAUD, ont montré que l'appareil mitochondrial des tubes contournés était intact chez les lapins protégés par l'antidote, alors qu'il était profondément altéré chez les témoins.

3° ACTION PROPRE DU MÉTHYLÈNE SULFOXYLATE SUR LE REIN

Les quelques irrégularités constatées dans nos expériences soulèvent plusieurs hypothèses.

On peut admettre qu'il y a des *variations individuelles dans la tolérance des animaux au mélange or + antidote* : c'est une supposition probable, mais bien difficile à démontrer expérimentalement.

On peut également penser que, *du fait de la lenteur relative de la réaction* du méthylène-sulfoxylate sur l'hyposulfite double d'or et de sodium, le *sel d'or peut atteindre, à certains moments et chez certains lapins, dans le plasma, une concentration suffisante pour léser le rein* : des études de perfusion lente simultanée de l'antidote et du toxique sont en cours pour éclairer ce point.

Mais en tout cas, une troisième hypothèse est bien vérifiée par l'expérience : *c'est que le méthylène sulfoxylate de sodium possède à hautes doses, une action nocive propre pour l'épithélium rénal.*

Et cette action propre de l'antidote est double, car d'une part, le méthylène sulfoxylate est, à fortes doses, toxique par lui-même et il l'est d'autre part, par le fait qu'il augmente la toxicité du métal lourd.

Ces constatations dues à BROWN et KOLMER viennent d'être tout récemment confirmées par S. N. ROSENTHAL.

Reste à savoir si cette toxicité propre du méthylène sulfoxylate pour le rein aux doses énormes nécessaires pour réaliser l'antidotisme vis-à-vis des quantités considérables d'or utilisées pour intoxiquer le lapin, ne pourrait pas être supprimée ou diminuée par divers dispositifs expérimentaux : c'est dans cette direction que s'orientent nos recherches actuelles.

La CONCLUSION de ces tentatives expérimentales, c'est que l'intérêt théorique de l'antidotisme or-méthylène sulfoxylate est considérable.

La nécessité d'administrer l'antidote avant le sel d'or montre à quel point est rapide la fixation du métal toxique sur la cellule rénale et son action nocive sur celle-ci.

L'impossibilité, pour une substance aussi énergiquement réductrice que le méthylène sulfoxylate d'annuler les effets toxiques de l'or dès que celui-ci s'est déjà engagé dans la cellule rénale, est une constatation bio-chimique d'un intérêt évident.

Au point de vue pratique, par contre, en l'état actuel de nos recherches, l'antidotisme or-méthylène sulfoxyate n'est pas encore suffisamment précisé pour encourager des tentatives cliniques. Les recherches méritent pour le moment de rester sur le terrain strictement expérimental.

CHAPITRE V

PATHOLOGIE GÉNÉRALE DES NÉPHRITES AURIQUES

Cet ouvrage se propose un but essentiellement pratique : mettre en garde les phtisiologues et les médecins en général contre les dangers que peut comporter l'emploi systématique et imprudent des sels d'or dans le traitement de la tuberculose pulmonaire.

Si on abandonne un instant la phtisiologie et la médecine pratique pour envisager les néphrites auriques sous l'angle de la physio-pathologie rénale et de la pathologie générale, les problèmes que soulève une pareille étude sont nombreux et tous dignes d'intérêt.

Nous nous limitons ici à deux séries de questions :

- Celles que pose l'étude du mécanisme des accidents médicamenteux dus aux sels d'or ;
- Et celles que comporte l'étude de la physio-pathologie de certaines néphrites auriques.

A. — MÉCANISME DES ACCIDENTS MÉDICAMENTEUX

Il est curieux de constater que les néphrites auriques sont relativement fréquentes chez les tuberculeux pulmonaires (cet ouvrage tend à le prouver), alors qu'elles ne se rencontrent qu'avec une *extrême rareté chez les rhumatisants traités par l'or*.

Faut-il en conclure que vis-à-vis des sels d'or, les spécialistes du rhumatisme en sont encore à la phase d'optimisme systématique que connaissent avant eux maints phtisiologues ? Nous ne croyons pas que cette explication soit suffisante.

La posologie de l'or dans le traitement du rhumatisme doit inter-

venir pour une part. Les doses sont moindres que dans le traitement de la tuberculose pulmonaire, la voie intra-musculaire est plus souvent employée, les injections sont plus espacées. Mais surtout la chrysothérapie n'a jamais occupé qu'une place accessoire dans le traitement du rhumatisme chronique. Au moindre accident, aux moindres traces d'albumine, il est facile au médecin d'abandonner les sels d'or pour utiliser une autre médication anti-rhumatismale. Au contraire, on a trop demandé à la chrysothérapie anti-tuberculeuse. Pour obtenir une de ces améliorations quasi miraculeuse (1), le malade comme le médecin sont prêts à courir quelques risques, à négliger certains petits signes cutanés, digestifs ou rénaux, voire même à refuser d'examiner systématiquement les urines, pressés d'obtenir le plus vite possible une amélioration de la tuberculose pulmonaire. Les accidents graves surviennent parce qu'on a pas accordé assez d'importance aux petits signes d'alarme.

Un autre facteur intervient : la *prédisposition du terrain tuberculeux*.

Entendons-nous bien. Il ne s'agit pas surtout d'une *prédisposition locale* créée par une altération antérieure du parenchyme rénal. Ce facteur ne peut être invoqué que dans nos cas d'amylose rénale associée à une néphrite aurique. Si seules les altérations antérieures, visibles ou latentes du parenchyme rénal favorisaient l'apparition d'une néphrite aurique, il serait logique d'observer moins souvent celles-ci chez des tuberculeux que chez des rhumatisants chroniques plus âgés, souvent poly-scléreux, affligés des multiples tares viscérales que comporte la diathèse arthritique.

N'avons-nous pas noté, au contraire, que 26 de nos malades qui présentaient des antécédents rénaux suspects (scarlatine avec albuminurie passagère, urée du sang supérieure à 0 gr. 40, constante d'Ambard dépassant 0,08, etc...), avaient fait ensuite des accidents au cours du traitement aurique. Parmi ces 26 cas d'accidents auriques, 3 seulement étaient des albuminuries. A l'opposé, dans près de la moitié des cas, les malades atteints de néphrite aurique grave, présentaient des antécédents rénaux.

L'atteinte antérieure du parenchyme rénal joue donc un rôle, mais accessoire.

La prédisposition du terrain tuberculeux fait intervenir des méca-

(1) Nous ne prétendons pas qu'il n'en existe pas, au contraire. Mais nous croyons qu'elles sont moins fréquentes et moins définitives que ne l'ont dit certains partisans de la chrysothérapie.

nismes plus généraux et relève plus de facteur humoraux que d'une atteinte élective de tels ou tels éléments anatomiques.

Cette sensibilité des tuberculeux aux agents médicamenteux n'est pas sans analogie avec leur sensibilité bien connue aux vaccins et aux sérums hétérogènes. Il y a lieu de noter d'ailleurs que cette sensibilité augmente quand la maladie s'aggrave, et qu'elle devient telle qu'il est dangereux d'injecter des sels d'or à des tuberculeux cachectiques ou à température largement oscillante.

Quels facteurs déterminent cette hypersensibilité ?

Nous avons trop insisté sur le rôle de l'insuffisance hépatique et des troubles digestifs pour y revenir à nouveau. Le bacille tuberculeux intervient-il aussi directement ? Par l'action de ses toxines ? Par l'action toxique des produits de nécrose caséeuse ? Peut-être par un trouble plus général du métabolisme des protides en rapport avec le fait de la suppuration chronique pulmonaire ? Il nous est actuellement impossible de répondre à ces questions, mais, à les envisager, on comprend l'erreur de MÖLLGAARD qui crut que les accidents auriques étaient dus au shock tuberculinique et fit préparer un sérum préventif antituberculinique.

INTOLÉRANCE OU INTOXICATION ?

Nous ne voudrions pas revenir longuement sur des faits actuellement bien connus et classés.

Il faut être reconnaissant à Arnold TZANCK d'avoir précisé avec bonheur les données de ce problème de pathologie générale.

L'introduction de substances étrangères dans l'organisme détermine des accidents variables : les uns dépendent d'un état de particulière sensibilité de l'organisme, leur intensité est fonction de cette hypersensibilité, mais indépendante des doses de « réactogène injectées. Le réactogène est d'ailleurs souvent un produit qui ne possède aucune toxicité à quelque dose que ce soit. Il s'agit ici de manifestations « d'intolérance ».

Au contraire, d'autres accidents ne s'observent qu'avec des produits possédant une toxicité réelle pour l'animal de laboratoire. Leur intensité dépend du poids de produit toxique injecté ou ingéré et non de la sensibilité particulière de l'organisme. Il s'agit d'« intoxication vraie ».

Une poussée d'urticaire après ingestion de quelques fraises est de l'« intolérance pure ». Une mort foudroyante après ingestion d'une

dose massive de cyanure de potassium est de l'« intoxication pure ».

Il nous semble évident que lorsqu'il s'agit d'un traitement qui utilise des doses modérées d'un sel métallique possédant une toxicité propre et contrôlée, les accidents qui surviennent au cours du traitement ne peuvent être ni de l'intolérance pure ni de l'intoxication pure, mais relèvent certainement d'un mécanisme plus complexe dans lequel la prédisposition du terrain et l'agressivité du toxique interviennent dans des proportions variables selon les cas et toujours indéterminées.

Une poussée d'urticaire qui survient après l'injection de 0 gr. 02 d'allochrysine relève surtout de l'intolérance, une érythrodermie aurique qui survient à la fin d'une série de 15 grammes de Crisalbine relève surtout de l'intoxication.

Cette discussion resterait dans le domaine agréable de la spéculation pure si on n'avait abusé de la notion d'intolérance pour aboutir à des conclusions pratiques indiscutablement dangereuses.

Parler à tort d'intolérance pure en matière de chrysothérapie c'est admettre que les doses injectées n'ont pas d'importance, qu'une injection de 1 gramme de sel d'or ne risque pas d'être plus nocive qu'une injection de 10 centigrammes, et mieux encore : que l'apparition d'accidents avec de petites doses comporte la continuation du traitement avec augmentation des doses pour désensibiliser le malade.

Là est le danger. C'est pourquoi, sans nier l'existence dans chaque cas d'une sensibilité particulière du sujet, il faut affirmer que *tout accident aurique relève aussi, plus ou moins, d'un mécanisme véritablement toxique, et que la continuation du traitement aurique n'est pas sans dangers.*

Au médecin de juger si les bénéfices qu'il espère tirer de la continuation du traitement compensent les dangers qu'elle comporte. Pour notre part nous répondons systématiquement non, *et nous interrompons définitivement le traitement aurique dès qu'apparaissent les premiers accidents.*

B. — REMARQUES SUR LA PHYSIOPATHOLOGIE DES NÉPHRITES AURIQUES

Les néphrites auriques ont leur place dans le groupe des néphrites toxiques dues *aux sels de métaux lourds* ; elles se rangent à côté des néphrites mercurielles et bismuthiques.

Du point de vue histologique elles se situent dans le groupe des néphrites surtout *épithéliales*. L'atteinte du revêtement des tubes contournés est la lésion essentielle, les réactions interstitielles sont inconstantes et, lorsqu'elles existent, elles passent toujours au second plan.

Au total, rien que de très banal dans cette histologie pathologique. La banalité de ces lésions microscopiques fait un contraste frappant avec l'allure clinique atypique, paradoxale, presque discordante de certaines de ces néphrites.

Une fois de plus, nous avons donc la possibilité de constater qu'en matière de physiologie pathologique rénale, l'anatomie pathologique ne nous apporte qu'une modeste collaboration.

Retenons seulement que cette atteinte élective des épithéliums tubulaires avec desquamation et régénération secondaire est bien conforme à ce que l'on observe dans les néphrites toxiques. Ces lésions expliquent que les néphrites auriques les plus sérieuses, lorsqu'elles évoluent vers la guérison, *ne laissent derrière elles qu'un déficit rénal insignifiant*.

Si une néphrite aurique, la période aiguë passée, évolue vers un tableau de mal de Bright, il faut admettre que les sels d'or ont peut-être joué un rôle déchainant, mais ne sont pas le seul facteur étiologique en cause.

Cette possibilité de régénération totale, même après une atteinte profonde des fonctions rénales rappelle ce que l'on observe à la suite des néphrites mercurielles dues à une absorption massive de sublimé.

Par contre, la grande néphrite mercurielle réalise un tableau clinique fixe qu'on retrouve à quelques nuances près, dans tous les cas alors que rien n'est plus variable ni plus inattendu que l'aspect d'une néphrite aurique. C'est que la néphrite mercurielle est due à une sidération brutale de toutes les fonctions rénales, tandis que la néphrite aurique, d'origine médicamenteuse (c'est-à-dire due à l'introduction de doses de médicament habituellement non toxiques) se plie aux conditions étiologiques, aux prédispositions viscérales, humorales, ou tissulaires, variables selon chaque cas, qui ont permis et orienté son développement.

Deux faits sont à retenir plus particulièrement dans cette physiopathologie des néphrites auriques :

- la tendance à la dissociation des fonctions rénales ;
- l'importance que prennent parfois les facteurs extra-rénaux dans leur déterminisme.

La dissociation des fonctions rénales était particulièrement nette dans notre cas de diabète rénal aurique, que seule, l'épreuve de l'hyperglycémie provoquée a pu nettement caractériser.

L'intervention de facteurs extra-rénaux nous semble indiscutable dans notre cas d'albuminurie massive à 80 grammes par 24 heures (obs. III). Cette albuminurie massive ne s'accompagnait pas de cylindrurie le premier jour, mais d'un syndrome d'hyperprotidémie avec inversion du rapport albumine-globuline bien difficile à interpréter, mais qu'une altération primitivement exclusive du rein ne peut expliquer en aucun cas. La fréquence avec laquelle nous avons constaté chez nos malades des altérations hépatiques, des antécédents alcooliques, nous fait supposer que l'insuffisance hépatique intervient souvent dans la production de ces néphrites. Les bons effets préventifs de l'extrait hépatique employé par voie parentérale (VILLARET et JUSTIN-BESANÇON, Pierre BOURGEOIS, THIEL et LEVERNIEUX) confirment ce rôle de l'insuffisance hépatique dans quelques cas.

L'étude des néphrites auriques pose donc une suite de problèmes physiopathologiques du plus grand intérêt. Aucun ne reçoit de solution pleinement satisfaisante. Il n'était pas moins très utile de les envisager successivement.

CONCLUSIONS

1° Les néphrites auriques (albuminuries comprises) se rencontrent dans une proportion de 5 % des cas de tuberculose pulmonaire soumis à la chrysothérapie.

2° Les accidents sont plus fréquents si le médicament est introduit par voie intra-veineuse.

3° Les accidents se rencontrent aussi bien à la suite d'injections de doses faibles que de fortes doses.

4° Leur apparition est favorisée par la gravité de la tuberculose pulmonaire, par l'existence d'altérations rénales antérieures, par toutes les tares viscérales, en particulier par la coexistence de signes d'insuffisance hépatique.

5° Les aspects cliniques des néphrites auriques sont multiples et souvent inattendus.

En dehors des albuminuries auriques simples, il y a lieu de décrire :

- des formes hyperalbuminuriques où l'albuminurie peut atteindre des chiffres extrêmes (80 gr. par 24 heures dans un cas).;
- des formes œdémateuses ;
- des formes hématuriques ;
- des glycosuries auriques (diabète rénal) et des formes associées à de l'amylose.

6° Les albuminuries simples sont la manifestation la plus fréquente de l'atteinte du rein au cours de la chrysothérapie. Ces albuminuries sont souvent importantes. Dans la majorité des cas, elles rétrocedent dès qu'on cesse le traitement, mais souvent réapparaissent si on reprend les injections de sels d'or.

Elles peuvent être le prélude d'accidents rénaux plus graves. Guéries, elles ne laissent derrière elles qu'un déficit rénal minime.

7° La constatation d'une albuminurie au cours d'un traitement par

les sels d'or doit comporter l'arrêt immédiat et définitif de ce traitement.

8° Les lésions histologiques sont celles d'une néphrite épithéliale avec desquamation du revêtement des tubes contournés. Les glomérules sont habituellement intacts.

9° Il est possible d'identifier la présence de granulations d'or métallique au niveau des cellules du revêtement des tubes contournés.

10° Ces constatations sont confirmées par l'expérimentation.

11° L'emploi du méthylène sulfoxyrate de sodium comme antidote des sels d'or est d'un grand intérêt expérimental, mais ne doit pas recevoir encore d'applications cliniques.

12° Les néphrites auriques comme tous les accidents dus à des médicaments toxiques par eux-mêmes, relèvent à la fois de l'intolérance et de l'intoxication vraie.

La notion d'intolérance ne doit pas autoriser les thérapeutes à continuer le traitement en augmentant les doses lorsqu'apparaissent les premiers accidents médicamenteux et, en particulier, l'albuminurie.

13° L'étude des néphrites auriques est particulièrement intéressante au point de vue physio-pathologique du fait que les sels d'or réalisent parfois de véritables dissociations des fonctions rénales et du fait que des facteurs extra-rénaux jouent parfois un rôle essentiel dans le déterminisme de ces néphrites.

Vu : le Président de la thèse,

LAIGNEL-LAVASTINE

Vu : le Doyen,

ROUSSY.

Vu et permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris,

CHARLÉTY.

BIBLIOGRAPHIE

- ACHARD (Ch.), COUDOUNIS (A.) et HOROWITZ (A.). — Néphrose lipœdique chez un tuberculeux, néphrite épithéliale avec lipœdurie (*Bull. de l'Acad. de Méd.*, CV, 5 mai 1931, pp. 201).
- AMBERSON (B.). — Rapport à la VIII^e Conférence Internationale contre la Tuberculose. La Haye, 1932.
- AMEUILLE (P.) avec KLOTZ (I.). — Aurothérapie de la tuberculose pulmonaire. Indications. Dosages. Résultats (*Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôpitaux de Paris*, 28 novembre 1930, pp. 1759).
- avec HINAULT. — Les accidents de l'aurothérapie dans la tuberculose pulmonaire et leur traitement (*Paris Médical*, n° 2, 9 janvier 1932).
- Rapport à la VIII^e Conférence Internationale contre la Tuberculose. La Haye, 1932.
- ANSTETT (P.). — Comparaison entre les méthodes de détection de l'or dans les tissus au cours de la chrysothérapie (Thèse Lyon, 1933).
- ARLOING (F.), DUFOURT (A.) et DEMONFAUCON (J.). — Elimination de l'or chez les tuberculeux pulmonaires soumis à la chrysothérapie (*Soc. Biol. Lyon*, CIX, 1931, n° 5).
- Sur l'élimination et l'absorption de l'hyposulfite double d'or et de sodium (*C. R. Soc. Biol. Lyon*, séance du 18 janvier 1932).
- Le cycle de l'or chez les tuberculeux pulmonaires (*Lyon médical*, 8 mai 1932, pp. 558).
- De la fixation de l'or sur les cobayes sains et les cobayes tuberculeux (*C. R. Soc. Biol. Lyon*, CIX, séance du 21 mars 1932, pp. 1047).
- BARBERA (G.). — *Il Policlinico* (Sez. pratica), XLI, n° 50, 17 décembre 1934, pp. 1965-1973.
- BENDA (R.). — De la chimiothérapie dans la Tuberculose pulmonaire (*La Semaine des Hôpitaux de Paris*, n° 19, 1^{er} décembre 1934, n° 20, 15 décembre 1934).
- BERNARD (Et.). — Sur la néphrite aurique (*Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 17 juillet 1933, p. 1077).

- avec ROSSIER (A.). — Les Néphrites par les sels d'or (*Paris médical*, 6 janvier 1934).
- BERNARD (Léon). — Etude résumée d'une première série de cas de tuberculose pulmonaire traitée par le thiosulfate d'or et de sodium (*Presse médicale*, 17 avril 1926).
- avec MAYER (Charles). — Résultats du traitement de la Tuberculose pulmonaire par le thiosulfate d'or et de sodium (*Presse médicale*, 29 mai 1929, p. 705).
- avec PARAF (G.). — Néphrite hydropigène tuberculeuse et néphrose lipéidique (*Presse médicale*, 31 octobre 1931).
- avec MAYER (Ch.) et P. HECHTER. — Traitement ambulatoire de la tuberculose pulmonaire par les sels d'or (*La Médecine*, 43^e année, n° 7, mai 1932).
- Le traitement de la tuberculose pulmonaire par le thiosulfate d'or et de sodium (*Paris médical*, 7 janvier 1933, p. 22-23).
- BETHOUX (L.). — Six observations anatomo-cliniques d'albuminurie massive chez des tuberculeux pulmonaires chroniques (*Bulletin de l'Académie de Médecine*, CIX, n° 2, séance du 10 janvier 1933).
- Néphrite, amylose et néphrose au cours de la tuberculose pulmonaire chronique (*Annales de Médecine*, XXXIV, n° 3, octobre 1933).
- Albuminurie et aurothérapie au cours de la tuberculose pulmonaire chronique (*Revue de la tuberculose*, n° 7, juillet 1934).
- BEZANÇON (F.). — Chimiothérapie de la tuberculose : les sels d'or dans la tuberculose pulmonaire (*Journal des Praticiens*, 10 novembre 1926).
- avec BRAUN et AZOULAY. — Premiers résultats du traitement de la tuberculose pulmonaire par la sanocrysine (Société d'Et. Scient. de l'Œuvre de la tuberculose, 8 janvier 1926 et *Presse médicale*, 20 février 1926).
- BONAFAE et FARJON. — La dose optima dans le traitement aurique de la tuberculose pulmonaire (*Hauteville médical*, février 1933).
- Rapport à la VIII^e Conférence Internationale contre la Tuberculose. La Haye, 1932.
- BORDING (G.) et SECHER (K.). — Problèmes sur la Sanocrysine : Hyperglycémie dans la sanocrysinothérapie (*Acta Tuberc. Scand.*, IV, pp. 248-256, 1929).
- BOURGEAIS (Pierre) avec COURTOIS (J.), PORCHER (M^{me}) et GIRAUD (J. C.). — Néphropathie atypique avec albuminurie massive au cours de la chrysothérapie (*Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, n° 24, 7 juillet 1933, p. 1048).

- avec LOIREAU (J.) et GIRAUD (J. C.). — Diabète rénal par néphrite toxique aurique (*Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 15 juin 1934).
- avec M^{lle} de JESENSKY et J. LEVERNIEUX. — Néphrite aurique œdémateuse : étude Histo-chimique des lésions rénales (*Bull. et Mémoires de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 7 décembre 1934).
- avec H. THIEL et J. LEVERNIEUX. — Les sels d'or dans le traitement de la tuberculose pulmonaire confirmée (*Presse médicale*, 1935, n° 28, p. 548).
- avec J. LEVERNIEUX. — 850 cas de tuberculose pulmonaire confirmée traitée par les sels d'or (*Revue de la tuberculose*, I, n° 1, janvier 1935).
- La notion d'intolérance viscérale en Chimiothérapie (*La Science médicale pratique*, 1^{er} janvier 1935).
- avec Denise BOURGEOIS. — Les Néphropathies auriques graves. Etude anatomo-clinique (*Revue de la Tuberculose*, avril 1936).
- BRUCK et GLUCK. — *Munch. Mediz. Wochens.*, 1913.
- BURELL (L. S. T.). — Rapport à la VIII^e Conférence Internationale contre la tuberculose. La Haye, 1932.
- CALMETTE, BOQUET et NÈGRE. — Quelques expériences relatives à l'action de la sanocrysine sur le bacille tuberculeux et sur la tuberculose expérimentale des rongeurs (*Presse médicale*, n° 15, 20 février 1926 ; *Revue de la tuberculose*, avril 1926).
- CHRISTELLER. — Ein mikrochemischen gold Nachweis im gewebe (*Verh. der Deutschen. Pathol. Gesellschaft*, 1927, p. 173).
- CLUSKEY (K. L.) et EICHELBERGER. — The effect of injection of sanocrysine on normal dogs (Part. I) (*Am. Revue of Tuberc.*, déc. 1925, vol. 12, n° 4, p. 329) ; Part. II. On tuberculous dogs. (*Idem.*, nov. 1926, vol. 14, n° 5).
- Etudes chimiques des urines de malades tuberculeux soignés par la sanocrysine (*American Rev. Tuberc.*, XVI, sept. 1927, pp. 273-284).
- COQUOIN. — Recherche de l'or dans les milieux organiques (*C. R. de la Soc. biologique*, 93, 1925, p. 584).
- CORDIER et GAILLARD. — Accidents et contre indications de l'aurothérapie (*Soc. Méd. des Hôp. de Lyon*, 19 février 1929 et *Lyon médical*, 9 juin 1929).
- CORDIER, CROIZAT et GRIFFON. — Sur une forme d'amylose rapide après chrysothérapie (*Lyon médical*, 1929, p. 627 ; *Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp. de Lyon*, 20 octobre 1929).
- COSTE (F.). — Voir à la Discussion de la « néphrite aurique œdémateuse ; Etude chimique des lésions rénales » (*Bull. et Mém. de la Soc. méd. des Hôp. de Paris*, séance du 16 nov. 1934, n° 33).
- avec P. GAUTHIER-VILLARS et B. KREISS. Néphrite aurique et

- amylose (Soc. Med. Hôp. de Paris, 17 déc. 1934, in *Bull.*, 1934, p. 1744).
- COURCOUX (A.). — Communication à la VIII^e Conférence Internationale contre la Tuberculose. La Haye, 1932.
- DEMONFAUCON (J.). — Contribution à l'étude de l'élimination et de l'absorption de l'hyposulfite double d'or et de sodium (Thèse de doctorat en pharmacie, Lyon, 1932).
- DENÉCHAU (D.) et BIGOT (C.). — Accidents de l'aurothérapie (*Archives méd. d'Angers*, XXXV, décembre 1931, pp. 177-183).
- DÖLLKEN (H.). — Elimination de l'or par les reins après aurothérapie par aurothiosulfate de sodium (*Beitz. Klin. der Tuberk.*, 78, 20 août 1931, pp. 325-330).
- DUMAREST (F.) avec MOLLARD (H.). — La posologie individuelle des sels d'or dans la tuberculose pulmonaire. L'auro-tolérance, l'auro-sensibilité (Acad. de Méd., 24 février 1930).
- avec LEBŒUF, THIERS et MOLLARD. — Les troubles hépatiques chez les tuberculeux pulmonaires traités par les sels d'or (*Paris médical*, 14 janvier 1932).
 - avec LEBŒUF, MOLLARD et PAVIE. — Intolérance, intoxication et biotropisme au cours de la chrysothérapie (*Journal de Médecine et de Chirurgie pratiques*, 25 avril 1932).
 - avec MOLLARD (H.). — Sur une méthode capable d'augmenter la tolérance des tuberculeux pulmonaires à l'égard des sels d'or (*Bull. Académie de Médecine*, CVII, n° 22, séance du 7 juin 1932).
 - avec LEBŒUF (F.) et MOLLARD (H.). — 60 cas de tuberculose pulmonaire traités par des suspensions huileuses de sels d'or (*Presse médicale*, n° 62, 3 août 1932).
 - Rapport à la VIII^e Conférence internationale contre la tuberculose. La Haye, 1932.
- FABER (K.). — Traitement de la tuberculose pulmonaire par la sanocrysine (*Revue de Phthisiologie médico-sociale*, sept.-oct. 1927).
- Rapport à la VIII^e Conférence internationale de l'Union contre la Tuberculose. La Haye, 1932.
- FELDT (A.). — La chrysothérapie de la lèpre. Contribution au problème fondamental de la chimiothérapie (*Klin. Woch.*, 1928, n° 2, p. 73-77).
- L'état actuel de l'aurothérapie (*Die Medizin. Welt.*, 1930, band 109, p. 410).
 - La chrysothérapie (*Les feuillets médicaux*, n° 2, déc. 1931).
 - Communication à la VIII^e Conférence internationale contre la Tuberculose. La Haye, 1932.
- FAURE-BEAULIEU (M.) et CAHEN (Robert). — Néphrites toxiques aiguës (Collection des actualités de Médecine pratique, 1935. Doin et Cie édit.).

- FERNBACH (E.) et RULLIER. — Comparaison entre l'action de la sanocrysine et l'action de la tuberculine sur les cobayes sains et tuberculeux (*Rev. de la Tuberc.*, n° 2, 1926, fasc. 3, VII).
- FOURCADE (J.). — Les accidents thérapeutiques de la chrysothérapie dans le traitement de la tuberculose pulmonaire (Thèse Montpellier, 1931).
- FRANDSEN (J.). — Recherches sur l'élimination de l'or chez les tuberculeux pulmonaires traités par la sanocrysine (*Acta Tub. scand.*, I, fasc. 3, 1925, p. 215).
- Action de l'or sur des reins de lapins normaux (*Acta Tub. scand.*, 2, 1926, p. 183-194).
- 3° Sur les néphrites chroniques expérimentales (*C. R. Soc. de Biologie*, Paris, 1924, pp. 413-415).
- GALLINAL. — Recherches avec la réaction micro-histochimique à l'or sur des organes de tuberculeux traités par la sanocrysine (*Zeisch. f. Tub.*, 1927, pp. 433-442).
- GAUTHIERS-VILLARS (M^{lle} P.). — Recherche histochimique de l'or (*C. R. Soc. de Biologie*, 29 janvier 1932, p. 197-198).
- GIANNI (G.). — La nefrite emorragica di origine aurica (*Gaz. degli osp.*, LIII, 27 mars 1932, pp. 388-394).
- GIRAUD (A.). — Les sels d'or en suspension huileuse dans le traitement de la tuberculose pulmonaire. Accidents graves avec le solganal B. (*Presse médicale*, 20 sept. 1933).
- GIREAUX (L.). — Contribution à l'étude des accidents rénaux au cours du traitement aurique. Thèse de Paris, 1935.
- GRAVESEN (J.). — Sanocrysintreatment il pulmonary tuberculosis (*Tubercle*, VI, 1925, p. 265).
- The value of sanocrysin in pulmonary tuberculosis (*Tubercle*, XI, n° 5, fév. 1930, p. 193-201).
- GUY (P.). — Contribution à l'étude des albuminuries massives au cours de la tuberculose pulmonaire chronique, néphrite, amylose, néphrose (Thèse Lyon, 1933).
- HANSBORG (H.). — Recherches sur la circulation, l'élimination et le dépôt d'or dans le traitement par la sanocrysine (*Acta Tub. scand.*, I, fasc. 3, 1925, p. 255).
- HENIUS. — Bases de la thérapeutique par l'or de la tuberculose (*Vech., Deutsch. für Med.*, 1927).
- Die goldbehandlung der tuberkulose (*Zeitsch. für tub.* 1926, VI, cahier 3, p. 199).
- Sanocrysin behandlung bei lungentuberkulose (*Deutsch. Mediz. Woch.*, 22 janv. 1926, n° 4, p. 141).
- HENRIQUEZ (V.) et OKKELS (H.). — Recherches histochimiques sur la manière dont se dépose l'or et le plomb dans les différents organes (*Arch. Physiol.*, 225, 1930, p. 364-371).

- HINAULT (V.) et MOLLARD (H.). — Le traitement aurique de la Tuberculose (1 vol. Vigot Frères, 1934).
- JACQUELIN (A.). — De l'importance de l'état du foie dans le traitement de la tuberculose (*Vie médicale*, 26 nov. 1930).
- JANSEN et WEBER. — Die Behandlung der Iugentuberkulose mit Sanocrysin (*Klinische Woch.*, 25 juin 1926, n° 96, p. 1179).
- JAURNEAU (R.). — Les accidents de la chrysothérapie. Leur polymorphisme (Thèse Paris, 1931).
- JAQUEROD. — Sanocrynine, effets toxiques (*Presse médicale*, 25 juin 1927, p. 806-808).
- JERSILD. — Hyposulfite de soude administré par voie intra-veineuse en cas de dermatite de la sanocrynine (*Acta Tub. scand.*, II, 1927, p. 361).
- HERR (M^{ne}). — Thèse Paris, 18 mai 1933.
- KALLO (A.). — Changements apportés dans la structure rénale par les sels d'or (*Magyar orvosi arch.*, 33, 1932, pp. 211-218).
- KAHANE (E.). — Sur la possibilité de détruire des quantités importantes de matières organiques au moyen de l'acide perchlorique (*Bull. Soc. Ch. Biol.*, 14, 1932, pp. 294-305).
- avec STEPHANESCO. Application de la méthode de destruction nitro-sulfo-perchlorique à l'étude toxicologique de l'or (Communication présentée à la séance de la Soc. Ch. biol. du 20 juin 1933).
- KOCH (R.). — Congrès de Berlin, 1890.
- LABBÉ (M.), BOULIN, AZERAD et JUSTIN-BESANÇON. — Néphrite chez un tuberculeux et néphrose lipidique (*Bull. et Mém. Soc. méd. Hôp. de Paris*, n° 16, 1930, p. 751).
- LAIGNEL-LAVASTINE et REYT. — Accidents hémorragiques au cours de la chrysothérapie (*Le sang*, 1932, XI, n° 4, pp. 452-456).
- LEBLANC (M.) et STEFANESCO (V.). — Recherches expérimentales sur la toxicité des sels d'or (*Revue de la tuberculose*, n° 5, mai 1934).
- LE BLAYE (R.). — L'or et le rein (*Revue méd. du Cent. Ouest*, IV, 7 juillet 1932, pp. 206-214).
- LEBŒUF et MOLLARD (H.) et PAVIE (P.). — La phase de saturation dans la chrysothérapie (*Lyon médical*, n° 40, 4 oct. 1931).
- LEITNER (J.). — Tuberculosis gold therapy-Toxic symptoms (exanthem with polyuria following use of Lopion : 2 cases) (*Beitr. Klin. der Tuberk.*, 73, 1930, p. 839-840).
- LEMIERRE. — Un cas de néphrite aurique (*Revue de la Tuberculose*, mars 1933, p. 296).
- LEURET et CAUSSIMON. — Communication à la VIII^e Conférence internationale contre la tuberculose. La Haye, 1932.
- Contribution à l'étude de l'aurothérapie dans la tuberculose pulmonaire (*L'avenir médical*, n° 1, janvier 1933).

- LEVADITI. — Action préventive de l'or dans la syphilis expérimentale (*Bull. Acad. de Méd.* Séance du 7 fév. 1928).
- LOMBARDO. — Ricerche tossicol. e istochemiche su alcuni preparati di oro (*Sperimentale*, LXX, 1916).
- LOHMOLDT. — Die Zirkulation des goldes bei der sanocrysinbehandlung (*Biochemische Zeitsch.*, CLXXII, cahier 1-3, 1926, p. 41).
- LUMIÈRE (A.) et JULLIARD (M^{lle}). — Sur l'absorption et l'élimination des thiodérivés aureux (*C. R. Soc. Biol.*, CV, 1930).
- MACHEBŒUF et FÊTCHKE. — *Bull. Soc. biol.*
- MADSEN (H.) et MORCH. — Traitement par la sanocrysine de la tuberculose expérimentale. I : Tuberculose des lapins (*Acta Tub. scand.*, II, 1926, fasc. 2).
- MAYER (Ch.). — Le thiosulfate double d'or et de sodium dans le traitement de la tuberculose pulmonaire (Thèse Paris, 1927).
- MEREJKOVSKY (B. K.). — Microdosage colorimétrique de l'or. Application biologique à l'étude de l'aurothérapie (*Bull. Soc. Chim. Biol.*, XV, nov. 1933, p. 1336-1338).
- MILHIT et FOUQUET. — La néphrite anaphylactique (*la Gazette médicale de Bretagne et de Normandie*, n° 17, 15 septembre 1932).
- MOLLARD (H.). — Le débat sur les chrysothérapies (Monographie de *La Médecine*, 16^e année, n° 9, juin 1935).
- MOLLGAARD (H.). — Chemotherapy of tuberculosis (Copenhague, 1 vol., 1924).
- Recherches expérimentales sur la sanocrysine (*Acta Tub. scand.*, 1927).
- Communication à la VIII^e Conférence internationale contre la tuberculose. La Haye, 1932.
- MOREL et POLICARD. — Techniques spectrographiques de microanalyse. Application à la détection histologique de certains éléments (*Bull. Soc. Chim.*, 1932 (4^e séance), 51, pp. 1125-1131).
- MUNK, BENATT et FLOKENFAUSS. — *Klinsch. Woch.*, IV, n° 18, 30 avril 1925.
- OLMER (J.) et SARRADON (P.). — Néphrite azotémique mortelle après injection de 5 centigrammes d'un sel d'or intramusculaire (Soc. Méd. des Hôp. Paris, 1934, in *Bull.*, page 1753).
- OKELL (C. C.) et PARISH (H. J.). — Effet produit par l'aurothiosulfate de soude sur des cobayes tuberculeux (*Brit. J. Exper. Path.*, 12, pp. 136-138, June 1931).
- ORGAZ (J.). — Albuminurie survenant à la suite d'injections d'aurothiosulfate de sodium chez un tuberculeux pulmonaire (*Prensa, Med. Arg.*, 20-24 mai 1933, pp. 1134-1142).
- PASTEUR-VALLÉRY-RADOT avec DÉROT (M.) et M^{lle} GAUTHIER-VILLARS. — Néphrite avec azotémie progressive chez le lapin par intoxi-

- cation bismuthique aiguë (*C. R. Soc. de Biol.*, CVIII, 23 oct. 1931, pp. 395-397).
- Lésions tubulaires et sclérose rénale dans une néphrite expérimentale par le bismuth (*C. R. Soc. de Biol.*, CVIII, 13 nov. 1931, pp. 609-610).
- avec GILBRIN et M^{lle} GAUTHIER-VILLARS. — Mode d'élimination de l'or dans les néphrites auriques expérimentales (*Presse médicale*, 41, 18 nov. 1933, p. 1827).
- Néphrites expérimentales par les sels d'or. Parallélisme entre l'élimination du métal et les lésions histologiques (*Annales de Médecine*, XXXVII, n° 2, février 1935).
- PEIGNÉ (M.). — Accidents graves dus à l'aurothérapie (*Soc. thérapeutique*, séance du 9 avril 1930).
- POINDECKER. — Österreichisches sanocrysin komit (*Wiener Med. Wochens.*, 1^{er} mai 1926, p. 558).
- POIX (G.). — Traitement chimiothérapique de la tuberculose pulmonaire (*Presse médicale*, juin 1925).
- POLICARD, CORDIER, DUFOURT, ANSTETT et PETEY. — Application de la méthode histospectrographique dans la détection de l'or au cours de la chrysothérapie (*Soc. Méd. Hôp. Lyon*, séance du 14 mars 1932).
- Application de la méthode histospectrographique à l'étude de la localisation de l'or dans l'organisme au cours de la chrysothérapie (*Bull. d'Hist. appliquée*, X, fév. 1933, p. 59).
- RIST (E.). Avec ROLLAND, COULAUD, HIRSCHBERG et TRIBOULET. — Essais de traitement de la tuberculose par l'aurothiosulfaté de soude (*Revue de la Tuberculose*, n° 2, 1926).
- SALLES (P.) et BRAILLON (J.). — Néphrite aurique et amylose (*Revue de la Tuberculose*, I, n° 3, mars 1933, p. 292-299).
- SAYE (L.). — Communication sur la sanocrysine (*Revue de la Tuberculose*, n° 2, 1926).
- Chrysothérapie de la tuberculose. Rapport général à la VIII^e Conférence internationale contre la tuberculose. La Haye-Amsterdam, 1932.
- SCHEEL (O.). — Sanocrysin schock ? goldforgiftning ? (*Tidsskrift for den norske lægerforening*, 1925, n° 6).
- Sanocrysinbehandling vid takahargen sanatorium (*Finska Läkäres-selskapet Handlingar*, 1925, n° 5).
- SCHRODER (G.). — Rapport à la VIII^e Conférence internationale contre la tuberculose. La Haye, 1932.
- SECHER (K.). — Preliminary results of the sanocrysin treatment of tuberculosis (Chemotherapy of tuberculosis, Copenhagen, 1 vol. avec MOLLGAARD, 1924).

-
- Sanocrysin problems. Albuminuria-Exanthem. (*Acta Tub. scand.*, II, 1927, pp. 312-324).
 - Communication à la VIII^e Conférence internationale contre la Tuberculose. La Haye, 1932.
 - SECOUSSE. — Communication à la VIII^e Conférence internationale contre la tuberculose. La Haye, 1932.
 - SERGEANT (E.). — Le traitement de la tuberculose pulmonaire par la sanocryisine (*Journal de Médecine et de Chirurgie pratiques*, 10 janvier 1926).
 - avec BORDET, DURAND et KOURILSKY. — *Revue de la Tuberculose*, VII, avril 1926).
 - SIDI. — Contribution à l'étude des accidents de la chimiothérapie (Thèse Paris, 1932).
 - STEPHANESCO (V.). — Contribution à l'étude de la toxicologie de l'or (Thèse Paris Pharmacie, 11 juillet 1933).
 - TAGLIABUE (E.). — L'élimination de l'or chez les malades traités par la sanocryisine (*Boll. d. Doc. Med. Chir. di Pavia*, I, 1926, pp. 1405-1439).
 - TIFFENEAU. — La pharmacologie en 1932 (*Paris médical*, 16 juillet 1932).
 - TÖRRING. — Glycosurie under sanocrysinbehandlungen medelse fra Sollerod sanatorium (*Hospitalstidende*, n° 32, 1925).
 - TROISIER avec CATTAU, KOURILSKY (M^{me} S.), MORCHOISME et LORTAT-JACOB. — Néphrite, néphrose, amylose (*Bull. et Mém. de la Soc. méd. des Hôp. de Paris*, 10 juillet 1931, pp. 1357).
 - TRUC et ARNAL (M^{lle}). — Urémie nerveuse chez un tuberculeux traité par les sels d'or (*Arch. Sc. méd. et biol. de Montpellier*, 1932, pp. 510-512).
 - TZANK (A.). — Néphrite anaphylactique (Intolérance rénale) (*Bull. et Mém. de la Soc. méd. des Hôp. de Paris*, 15 juin 1931, XLVIII, pp. 1014-1017).
 - Immunité, Intolérance, Biophylaxie (1 volume, Masson édit., 1932).
 - Accidents de la chimiothérapie (*Le Sang*, n° 8, 1932).
 - VILLARET, IMBERT et JUSTIN-BESANÇON. — Etude critique sur le traitement de la Tuberculose pulmonaire par la sanocryisine (*Progress médical*, 5 février 1927, p. 193).
 - WUKITZEN. — Recherches sur les effets de la sanocryisine (1 vol. Copenhagen, 1926).
 - Sanocrysin treatment and permanent result (*Acta Tubscand.*, vol. 3 fasc. 3 et 4, 1928, pp. 319-337).
 - Communication à la VIII^e Conférence internationale contre la Tuberculose. La Haye, 1932.
-

TABLE DES MATIÈRES

	Pages
CHAPITRE I. — Historique.....	1
CHAPITRE II. — Etiologie des accidents rénaux auriques.....	6
CHAPITRE III. — Formes anatomo-cliniques des néphrites auriques..	13
CHAPITRE IV. — Etude expérimentale des néphrites auriques et de leur prophylaxie.....	55
CHAPITRE V. — Pathologie générale des néphrites auriques.....	79
CONCLUSIONS.....	85
BIBLIOGRAPHIE.....	87

